



PRESENTACIÓN

Presentación:

En esta asignatura se explicarán los fundamentos de la terapia génica y sus principales aplicaciones clínicas. La terapia génica se basa en la transferencia de material genético (ADN o ARN) a las células de un paciente para curar una enfermedad. Durante el curso se abordarán en detalle los fundamentos de la terapia génica, así como las herramientas necesarias para llevarla a cabo, con especial énfasis en los principales tipos de vectores empleados para transferir genes, así como en las herramientas moleculares que permiten corregir o modificar la información genética. Una parte importante de la asignatura estará dedicada a las aplicaciones clínicas de la terapia génica en un rango de enfermedades que van desde enfermedades monogénicas hereditarias, enfermedades infecciosas, enfermedades neurodegenerativas o cáncer, entre otras. En una última parte se abordarán también aspectos regulatorios y éticos de la terapia génica.

Profesores:

Dr. Cristian Smerdou, Programa de Terapia Génica y Regulación de la Expresión Génica , CIMA. (Profesor responsable, csmerdou@unav.es).

Dr. Rubén Hernández, Programa de Terapia Génica y Regulación de la Expresión Génica , CIMA.

Dr. Antonio Fontanellas, Programa de Hepatología, CIMA.

Dr. Juan R. Rodríguez Madoz, Programa de Terapia Celular, CIMA.

COMPETENCIAS

Competencias básicas

- CB6: Poseer y comprender conocimientos que aporten una base u oportunidad de ser originales en el 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



Universidad de Navarra

- CG1: Abordar un reto biomédico en profundidad, desde distintos puntos de vista, identificando el estado de la ciencia actual.
- CG2: Identificar una cuestión o hipótesis significativa sobre un tema o problema biomédico y plantear los pasos que habría que dar para resolver dicha cuestión.
- CG4: Saber seleccionar y utilizar las técnicas adecuadas para desarrollar de manera eficaz y precisa un trabajo de investigación en biomedicina.
- CG6: Poseer capacidad crítica, tanto en la lectura de la literatura científica biomédica, como en la interpretación de los resultados experimentales.
- CG7: Comunicar de manera oral y con soltura, tanto en español como en inglés, un tema o datos de investigación biomédica teniendo en cuenta el auditorio al que va dirigida la presentación.
- CG8: Redactar de manera correcta, precisa y con una buena estructura del texto distintos tipos de trabajos de investigación en biomedicina.

Competencias de la especialidad

- CEE1: Tener una visión general sobre cuáles son los distintos tipos de medicamentos de terapias avanzadas basados en genes, células o tejidos y su diferente origen.
- CEE2: Conocer las bases moleculares y celulares de las terapias avanzadas, así como las herramientas y técnicas utilizadas en este tipo de investigación.
- CEE3: Conocer el estado de la ciencia en la aplicación de las terapias avanzadas a problemas clínicos actuales, así como las limitaciones y los retos que presentan.
- CEE5: Entender el objeto de la utilización de la terapia génica como medicamento y sus posibles mecanismos de acción.
- CEE8: Integrar los distintos niveles de conocimiento para entender cómo se genera un medicamento de terapia avanzada, desde la investigación básica a la clínica.

PROGRAMA

LAS CLASES Y EXÁMEN SERÁN EN: Aula 31 del edificio Biblioteca de Ciencias

17 octubre (martes)

- 09:00-10:00. Clase 1. Introducción y principios básicos de la terapia génica: bases moleculares y estrategias generales. Dr. Cristian Smerdou.
- 10:00-11:00. Clase 2. Pequeñas moléculas (oligonucleótidos antisentido, ribozimas, siRNAs, decoys). Dr. Antonio Fontanellas.

19 octubre (jueves)

- 09:00-10:00. Clase 3. Vectores no virales. Dr. Antonio Fontanellas.
- 10:00-11:00. Clase 4. Vectores basados en retrovirus y lentivirus. Dr. Antonio Fontanellas.

30 octubre (lunes)



Universidad de Navarra

- 09:00-10:00. Clase 5. Estrategias de corrección génica y estabilidad de la expresión I. Dr. Juan R. Rodríguez Madoz

- 10:00-11:00. Clase 6. Estrategias de corrección génica y estabilidad de la expresión II. Dr. Juan R. Rodríguez Madoz

31 octubre (martes)

- 09:00-10:00. Clase 7. Imaging techniques used in Gene Therapy. Dr. Rubén Hernández Alcoceba.

- 10:00-11:00. Clase 8. Targeting of viral vectors in Gene Therapy. Dr. Rubén Hernández Alcoceba.

2 noviembre (jueves)

- 09:00-10:00. Clase 9. Viral vectors based on adeno-associated viruses (AAV). Dr. Cristian Smerdou.

-10:00-11:00. Clase 10. Terapia génica de enfermedades infecciosas y cardiovasculares. Dr. Juan R. Rodríguez Madoz.

7 noviembre (martes)

- 09:00-10:00. Clase 11. Viral vectors based on adenoviruses. Dr. Rubén Hernández Alcoceba.

- 10:00-11:00. Clase 12. Viral vectors based on RNA viruses. Dr. Cristian Smerdou.

9 noviembre (jueves)

09:00-10:00. Clase 13. Terapia génica de enfermedades genéticas I: inmunodeficiencias y talasemias. Dr. Antonio Fontanellas.

- 10:00-11:00. Clase 14. Terapia génica de enfermedades genéticas II: enfermedades metabólicas, terapia génica in útero y neonatal. Dr. Antonio Fontanellas.

14 noviembre (martes)

- 09:00-10:00. Clase 15. Terapia génica de enfermedades genéticas III: hemofilia y distrofias musculares. Dr. Juan R. Rodríguez Madoz.

- 10:00-11:00. Clase 16. Gene Therapy of genetic diseases IV: ocular diseases. Dr. Juan R. Rodríguez Madoz.

16 noviembre (jueves)

- 09:00-10:00. Clase 17. Terapia génica del cáncer: inmunoterapia. Dr. Cristian Smerdou.

- 10:00-11:00. Clase 18. Terapia génica del cáncer: virus oncolíticos y modificación de la biología tumoral. Dr. Cristian Smerdou.

21 noviembre (martes)

- 9:00-10:00. Clase 19. Gene Therapy of neurodegenerative diseases. Dr. Rubén Hernández Alcoceba.

- 10:00-11:00. Clase 20. Desarrollo y comercialización de vectores para aplicaciones clínicas /regulación Europea. Aspectos éticos. Dr. Cristian Smerdou



24 noviembre (viernes)

- 09:00-10:00. Clase 21. Ejercicio práctico en grupo: desarrollo de una estrategia de terapia génica para una enfermedad concreta. Profesores: Dr. Cristian Smerdou, Dr. Rubén Hernández Alcoceba, Dr. Antonio Fontanellas y Dr. Juan R. Rodríguez Madoz.

- 10:00-11:00. Clase 22. Exposición de la estrategia desarrollada por cada grupo. Profesores: Dr. Cristian Smerdou, Dr. Rubén Hernández Alcoceba, Dr. Antonio Fontanellas y Dr. Juan R. Rodríguez Madoz.

EXAMEN: Lunes 11 DE DICIEMBRE (9h a 11h)

Examen, prueba escrita: será un examen mixto en el que habrá una parte de preguntas tipo test (75% de la nota del examen) y un tema corto a desarrollar (25% de la nota del examen). La nota del examen será el 90% de la nota final.

ACTIVIDADES FORMATIVAS

1. Actividades presenciales (1,04 ECTS, 26 h)

- Clases teóricas (0,8 ECTS, 20 h)
- Clases prácticas (0,08 ECTS, 2 h)

Se trata de un ejercicio práctico en grupo (3-4 alumnos/grupo). Durante la primera clase cada grupo desarrollará una estrategia de terapia génica para una enfermedad concreta diferente. La enfermedad será asignada al principio de la clase y los alumnos discutirán sobre que tipo de estrategia sería la mejor. Los alumnos podrán preguntar a los profesores durante el ejercicio. En la segunda hora un representante de cada grupo expondrá al resto de los alumnos la estrategia desarrollada (en castellano o inglés).

- Tutorías (0,08 ECTS, 2 h)
- Sesión de evaluación o examen (0,08 ECTS, 2 h)

2. Actividades no presenciales (1,96 ECTS, 49 h)

- Trabajo autónomo del alumno (1,96 ECTS, 49h)

EVALUACIÓN

CONVOCATORIA ORDINARIA

Evaluación

- Presencialidad activa: 10% de la nota final (se valorará la participación en clase, y muy especialmente la participación en el ejercicio práctico).

- Examen, prueba escrita: será un examen mixto en el que habrá una parte de preguntas tipo test (75% de la nota del examen) y un tema muy breve a desarrollar (25% de la nota del examen). La nota del examen será el 90% de la nota final.

EXAMEN: Lunes 12 de diciembre de 2022 de 9:00 a 11:00 horas en el aula 31 (Biblioteca de Ciencias)

HORARIOS DE ATENCIÓN



Horarios de atención al alumno

Contactar por email con el profesor con el que se quiera consultar para concertar cita

- Dr. Cristian Smerdou (csmerdou@unav.es).
- Dr. Rubén Hernández (rubenh@unav.es)
- Dr. Antonio Fontanellas (afontanellas@unav.es)
- Dr. Juan R. Rodríguez Madoz (jrrodriguez@unav.es)

BIBLIOGRAFÍA

General

- Keeler et al. Gene Therapy 2017: Progress and Future Directions. Clin Transl Sci. 2017 Apr 6.
- Arabi F, et al. Gene therapy clinical trials, where do we go? An overview. Biomed Pharmacother. 2022 Sep;153:113324.

Gene editing

- Doetschman T, Georgieva T. Gene Editing With CRISPR/Cas9 RNA-Directed Nuclease. Circ Res. 2017 Mar 3;120(5):876-894

AAV

- Hastie and Samulsky. Adeno-Associated Virus at 50: A Golden Anniversary of Discovery, Research, and Gene Therapy Success—A Personal Perspective.. Human Gene Therapy. 2015. vol 26. pag 257-265.
- Pupo et al. AAV vectors: The Rubik's cube of human gene therapy. Mol Ther. 2022 Dec 7;30(12):3515-3541. doi: 10.1016/j.ymthe.2022.09.015. Epub 2022 Oct 5.

Enfermedades monogénicas

- Sheridan, C. For hemophilia and thalassemia, a new era of 'one-and-done' gene therapies has arrived. Nat Biotechnol. 2022 Nov;40(11):1531-1533.
- Herzog et al., First hemophilia B gene therapy approved: More than two decades in the making. Mol Ther. 2023 Jan 4;31(1):1-2.
- Murillo et al. Long-term metabolic correction of Wilson's disease in a murine model by gene therapy. Journal of Hepatology 2016 vol. 64 j 419-426
- Nienhuis AW et al. Gene Therapy for Hemophilia. Mol Ther. 2017 May 3;25(5):1163-1167.
- Sharif W, Sharif Z. Leber's congenital amaurosis and the role of gene therapy in congenital retinal disorders. Int J Ophthalmol. 2017 Mar 18;10(3):480-484.
- Cavazzana M, Antoniani C, Miccio A. Gene Therapy for β -Hemoglobinopathies. Mol Ther. 2017 May 3;25(5):1142-1154.
- Chamberlain JR, Chamberlain JS. Progress toward Gene Therapy for Duchenne Muscular Dystrophy. Mol Ther. 2017 May 3;25(5):1125-1131.



- Thrasher AJ, Williams DA. Evolving Gene Therapy in Primary Immunodeficiency. *Mol Ther.* 2017 May 3;25(5):1132-1141.

Cáncer

- Hernandez-Alcoceba R., Poutou J., Ballesteros-Briones M.C., Smerdou C. Gene therapy approaches against cancer using in vivo and ex vivo gene transfer of interleukin-12. *Immunotherapy.* 2016. 8(2):179-198.

- Quetglas J.I., Ruiz-Guillen M., Aranda, A., Casales E., Bezunartea J. y Smerdou C. Alphavirus vectors for cancer therapy. *Virus Research.* 2010. 153(2):179-196.

- Ribas et al. Oncolytic Virotherapy Promotes Intratumoral T Cell Infiltration and Improves Anti-PD-1 Immunotherapy. *Cell.* 2017, Cell 170, 1109–1119.

- Spear T.T. et al. Strategies to genetically engineer T cells for cancer Immunotherapy.. *Cancer Immunol Immunother* (2016) 65:631–649. (archivo adjunto)

- Vile. R. How to Train Your Oncolytic Virus: The Immunological Sequel. 2014. *Mol Ther.* vol. 22 no. 11. 1881.

- Wilkins O, Keeler AM, Flotte TR. CAR T-Cell Therapy: Progress and Prospects. *Hum Gene Ther Methods.* 2017 Apr;28(2):61-66

- Lorentzen CL, Haanen JB, Met Ö, Svane IM. Clinical advances and ongoing trials on mRNA vaccines for cancer treatment. *Lancet Oncol.* 2022 Oct;23(10):e450-e458. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00372-2.

Cardiovascular

- Ylä-Herttuala S, Baker AH. Cardiovascular Gene Therapy: Past, Present, and Future. *ol Ther.* 2017 May 3;25(5):1095-1106.

Ética y otros aspectos

- Ishii. The ethics of creating genetically modified children using genome editing. [Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.](#) 2017 Dec;24(6):418-423.

- Aiuti et al. Ensuring a future for gene therapy for rare diseases. *Nat Med.* 2022 Oct;28(10):1985-1988.

- Miller, H et al Germline gene therapy: We're ready. *Science.* 2015 Jun 19;348(6241):1325.

- de Boer, EN et al. A next-generation sequencing method for gene doping detection that distinguishes low levels of plasmid DNA against a background of genomic DNA. *Gene Ther.* 2019 Aug;26(7-8):338-346.