

**CÉLULAS MADRE DE LA MÉDULA ÓSEA. CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS Y SU  
POSIBLE PAPEL EN EL DESARROLLO DE LAS NEOPLASIAS**

**1.- Datos de la Asignatura**

Código	303019	Plan		ECTS	3
Carácter	OPTATIVA	Curso	2021/2022	Periodicidad	CUATRIMESTRAL
Departamento	Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer				
Plataforma Virtual	Plataforma:	Cicloud			
	URL de Acceso:	<a href="http://cicloud.dep.usal.es/index.php/s/Gp0vghR305Y6glo/authenticate">http://cicloud.dep.usal.es/index.php/s/Gp0vghR305Y6glo/authenticate</a>			

**Datos del profesorado**

Profesor Coordinador	Prof. Dr. Fermín Sánchez-Guijo Martín				
Departamento	Departamento de Medicina				
Área de investigación	Hematología y Terapia Celular				
Centro	Facultad de Medicina				
URL Web	<a href="https://ibsal.es/es/tgyc-01-medicina-regenerativa-c">https://ibsal.es/es/tgyc-01-medicina-regenerativa-c</a>				
E-mail	<a href="mailto:ferminsg@usal.es">ferminsg@usal.es</a>	Teléfono	+34 923291100 Ext-55-384		

Profesora Coordinadora	Dra. Sandra Muntion Olave				
Área de investigación	Unidad de Terapia Celular, Servicio de Hematología				
Centro	Hospital Universitario de Salamanca				
URL Web	<a href="https://ibsal.es/es/tgyc-01-medicina-regenerativa-c">https://ibsal.es/es/tgyc-01-medicina-regenerativa-c</a>				
E-mail	<a href="mailto:smuntion@usal.es">smuntion@usal.es</a>	Teléfono	+34 923291100 Ext 55-750		

Profesor	Dra. Miriam López Parra		
Área de investigación	Unidad de Terapia Celular, Servicio de Hematología		
Centro	Hospital Universitario de Salamanca		
URL Web	<a href="https://ibsal.es/es/tgyc-01-medicina-regenerativa-c">https://ibsal.es/es/tgyc-01-medicina-regenerativa-c</a>		
E-mail	<a href="mailto:mloparra@saludcastillayleon.es">mloparra@saludcastillayleon.es</a>	Teléfono	+34 923291100 Ext 55-762

Profesor	Dra. Almudena Navarro Bailón		
Área de investigación	Unidad de Terapia Celular, Servicio de Hematología		
Centro	Hospital Universitario de Salamanca		
URL Web	<a href="https://ibsal.es/es/tgyc-01-medicina-regenerativa-c">https://ibsal.es/es/tgyc-01-medicina-regenerativa-c</a>		
E-mail	<a href="mailto:anavarrob@saludcastillayleon.es">anavarrob@saludcastillayleon.es</a>	Teléfono	+34 923291100 Ext 55-750

Profesor	Dra. Eva María Villarón Ríos		
Área de investigación	Unidad de Terapia Celular, Servicio de Hematología		
Centro	Hospital Universitario de Salamanca		
URL Web	<a href="https://ibsal.es/es/tgyc-01-medicina-regenerativa-c">https://ibsal.es/es/tgyc-01-medicina-regenerativa-c</a>		
E-mail	<a href="mailto:emvillaron@saludcastillayleon.es">emvillaron@saludcastillayleon.es</a>	Teléfono	+34 923291100 Ext 55-762

Profesor	Dra. Silvia Preciado Pérez		
Área de investigación	Unidad de Terapia Celular, Servicio de Hematología		
Centro	Hospital Universitario de Salamanca		
URL Web	<a href="https://ibsal.es/es/tgyc-01-medicina-regenerativa-c">https://ibsal.es/es/tgyc-01-medicina-regenerativa-c</a>		
E-mail	<a href="mailto:silviapreciadoperez@gmail.com">silviapreciadoperez@gmail.com</a>	Teléfono	+34 923291100 Ext 55-750

Profesor	Dra. Lika Osugui		
Área de investigación	Unidad de Terapia Celular, Servicio de Hematología		
Centro	Hospital Universitario de Salamanca		
URL Web	<a href="https://ibsal.es/es/tgyc-01-medicina-regenerativa-c">https://ibsal.es/es/tgyc-01-medicina-regenerativa-c</a>		
E-mail	<a href="mailto:losugui@gmail.com">losugui@gmail.com</a>	Teléfono	+34 923291100 Ext 55-750

Profesor	Gerardo J. Martí Chillón		
Área de investigación	Unidad de Terapia Celular, Servicio de Hematología		
Centro	Hospital Universitario de Salamanca		
URL Web	<a href="https://ibsal.es/es/tgyc-01-medicina-regenerativa-c">https://ibsal.es/es/tgyc-01-medicina-regenerativa-c</a>		
E-mail	<a href="mailto:gejomarti@gmail.com">gejomarti@gmail.com</a>	Teléfono	+34 923291100 Ext 55-750

## 2.- Sentido de la materia en el plan de estudios

### Bloque formativo al que pertenece la materia

Quinto bloque del curso académico de los cinco en los que se divide el curso académico.  
Ver Calendario académico de actividades.

### Papel de la asignatura dentro del Bloque formativo y del Plan de Estudios

La asignatura permitirá al alumno de Máster conocer las bases biológicas, fisiológicas y metodológicas de la implicación del microambiente medular y de sus diversas células progenitoras en la fisiopatología de las hemopatías malignas y otros tumores. También se abordarán otros aspectos relacionados con la utilización de estos tipos celulares con fines terapéuticos.

### Perfil profesional

La asignatura pretende proporcionar al alumno los conocimientos teórico-prácticos básicos para el diseño de estudios preclínicos y clínicos que evalúen el papel del micromedioambiente medular en cáncer.

## 3.- Recomendaciones previas

Se recomienda que los alumnos tengan conocimientos propios de biología y metodología básica de cultivos celulares.

## 4.- Objetivos de la asignatura

### Comprender:

1. El concepto de célula madre y los diferentes tipos de células madre ("stem") que existen en la Médula ósea: hematopoyéticas, mesenquimales, endoteliales.
2. Los mecanismos implicados en la regulación de la hematopoyesis. El micromedioambiente medular y nicho hematopoyético.
3. El papel que estas células y su micromedioambiente juegan en el desarrollo de las hemopatías y otras neoplasias.

**Conocer:**

1. Las metodologías habituales que se utilizan en un laboratorio de Cultivos Celulares y Terapia Celular.
2. Qué son y cómo se realizan los diferentes ensayos para el estudio de la hematopoyesis. Estudios clonogénicos y cultivos a largo plazo. Análisis de la interrelación células hematopoyéticas/micromedioambiente.
3. Cómo se manipulan y expanden las células mesenquimales. Principales fuentes de obtención. Caracterización y su potencial terapéutico .
4. Cómo se obtienen los progenitores endoteliales. Caracterización y uso clínico
6. Los ensayos animales para analizar el injerto celular en el contexto de la terapia celular.
7. Procedimientos de bioseguridad y control de calidad en un laboratorio de Terapia celular.

## 5.- Contenidos

**Clases teóricas:**

- Tema 1. Historia del conocimiento de la Hematopoyesis y métodos de estudio  
Tema 2. El trasplante hematopoyético como base para el desarrollo de la Terapia Celular  
Tema 3. Estructura y regulación de la Hematopoyesis.  
Tema 4. La célula mesenquimal: capacidad multipotencial e inmunomoduladora.  
Tema 5. Estudios preclínicos de evaluación de la capacidad inmunomoduladora de las MSC.  
Tema 6. Los modelos animales para la evaluación de la enfermedad injerto contra huésped, el injerto y la inflamación.  
Tema 7. Las iPS: concepto, desarrollo e importancia.  
Tema 8. Vesículas extracelulares: concepto y aplicaciones. Papel en el desarrollo y mantenimiento de tumores. Biomarcadores.  
Tema 9. El microambiente medular en los síndromes mielodisplásicos.  
Tema 10. El micromedioambiente medular en otras hemopatías.  
Tema 11. La inmunoterapia celular: concepto y aplicaciones.  
Tema 12. Células CAR: aplicaciones prácticas, indicaciones aprobadas, efectos adversos.  
Tema 13: Estudios preclínicos para evaluar células CAR  
Tema 14. La inmunoterapia celular. Concepto y aplicaciones  
Tema 15. Normativa Europea para la terapia celular. Concepto de salas GMP. Importancia del control de calidad y la bioseguridad en la terapia celular.

**Prácticas\*:**

- Práctica 1. Estudios de la hematopoyesis mediante cultivos in vitro. Ensayos clonogénicos y cultivos a largo plazo  
Práctica 2. Expansión de células mesenquimales de distintas fuentes. Caracterización por CMF .Diferenciación.  
Práctica 3. Ensayos animales en el estudio del injerto celular y la EICR  
Práctica 4. La inmunoterapia. Métodos de estudio en el laboratorio.  
Práctica 5. Sala GMP: puesta a punto y manejo.

\*En caso de que por diversas circunstancias (p.ej. COVID-19) no sea posible impartir la docencia práctica en el Hospital Universitario, se emplearán los siguientes "microvídeos formativos" de nuestra Unidad Docente (que en todo caso estarán subidos a Studium durante el periodo que corresponde a la asignatura):

- Vídeo 1: Introducción al laboratorio de Cultivos Celulares
- Vídeo 2. Quimerismo de línea y obtención de MSC de MO
- Vídeo 3: Cultivo y Expansión de MSC
- Vídeo 4. Caracterización de MSCs por CMF

- Vídeo 5. Diferenciación celular de MSCs
- Vídeo 6. Mineralización de MSCs diferenciadas
- Vídeo 7: Ensayos clonogénicos y co-cultivos
- Vídeo 8: Ensayo MTT
- Vídeo 9: Obtención de células CD34+ de aféresis
- Vídeo 10: Obtención de VEs de plasma y cultivo
- Vídeo 11: Modelos murinos de EICH
- Vídeo 12: Vías de inoculación en ratones
- Vídeo 13: Producción GMP de MSC
- Vídeo 14: Gestión y manejo de CAR-T cells

**Seminarios:**

Se seleccionarán los artículos más relevantes publicados sobre el tema de cada seminario. Se discutirán en un foro abierto, preparado por los alumnos, de una hora de duración.

## 6.- Competencias a adquirir

### Básicas/Generales.

CG1: Conocer el concepto de célula madre y sus distintos tipos, con sus características principales, sus potenciales usos terapéuticos y su papel en la fisiopatología de los tumores

CG2: Comprender las bases metodológicas para la realización de estudios preclínicos que evalúen el papel de las células del microambiente en los tumores.

CG3: Conocer las últimas estrategias terapéuticas en cáncer basadas en inmunoterapia celular, con énfasis en la producción celular y su regulación.

### Específicas.

CE1: Entender el papel de la médula ósea como fuente celular y conocer las razones por las que el trasplante de progenitores hematopoyéticos ha sentado las bases de la terapia celular y de la inmunoterapia celular moderna

CE2: Diferenciar las características de las células embrionarias, las células obtenidas por transferencia nuclear somática, las células reprogramadas inducidas (iPS) y las células adultas.

CE3: Conocer las propiedades y los métodos de aislamiento y caracterización de las células madre mesenquimales (MSC, del inglés "mesenchymal stromal cells").

CE4: Conocer las propiedades y los métodos de aislamiento y caracterización de las células progenitoras endoteliales (EPC, del inglés "endotelial progenitor cells").

CE5: Conocer el papel de todos estos tipos celulares en la fisiopatología de los tumores, especialmente en las hemopatías malignas.

CE6: Conocer qué son las vesículas extracelulares y su potencial en el diagnóstico y seguimiento de los tumores, y sus implicaciones en su fisiopatología.

CE7: Conocer la regulación actual, los procesos y la metodología de la producción de células modificadas empleadas en inmunoterapia celular (células inmunoefectoras).

### Transversales.

CT1-Conocer los procedimientos básicos de un laboratorio de cultivos celulares, hematopoyesis y terapia celular

CT2-Conocer los requisitos de esterilidad y bioseguridad de trabajo en Unidades de Producción Celular y laboratorios GMP.

## 7.- Metodologías docentes

Clases teóricas: El alumno debe asistir a las sesiones teóricas evaluables del curso (16 horas) Durante las mismas se utilizarán presentaciones y se estimulará la participación mediante la discusión de bibliografía previamente recomendada.

Clases prácticas: Asistencia a las prácticas evaluables (20 horas en dos grupos organizadas en 5 días), que tendrán lugar en el laboratorio de Terapia Celular del Hospital Universitario de Salamanca o en el animalario del Departamental.

Seminarios: Organización de los alumnos en grupos de trabajo que constarán de menos de 5 alumnos por grupo y que deberán preparar los seminarios sobre los trabajos más relevantes sobre las materias del curso y su presentación por parte de los alumnos y su discusión crítica. Esta participación será evaluable para la nota final.

Tutorías: presenciales o no en horario a convenir y con total disponibilidad del profesorado para orientar y resolver dudas.

Trabajo autónomo del alumno: Ampliar información, estudiar, resolver problemas y preparar los seminarios.

## 8.- Previsión de distribución de las metodologías docentes

		Horas dirigidas por el profesor		Horas de trabajo autónomo	HORAS TOTALES
		Horas presenciales.	Horas no presenciales.		
Sesiones magistrales		15		5	20
Prácticas	- En aula	5		2,5	7,5
	- En el laboratorio	5		2,5	7,5
	- En aula de informática				
	- De campo				
	- De visualización (visu)				
Seminarios		4		20	24
Exposiciones y debates					
Tutorías		7			7
Actividades de seguimiento online					
Preparación de trabajos					
Otras actividades: Charlas científicas					
Exámenes		1		8	9
TOTAL		<b>37</b>		<b>38</b>	<b>75</b>

## 9.- Recursos

### Libros de consulta para el alumno

Atala A. Principles of Regenerative Medicine (3rd Ed.). Elsevier, 2019.

Baronzio G. [Cancer Microenvironment and Therapeutic Implications: Tumor Pathophysiology Mechanisms and Therapeutic Strategies](#). Springer, 2010.

Warburton D. Stem Cells, Tissue Engineering and Regenerative Medicine. World Scientific, 2015.

Normas de Correcta Fabricación, Medicamentos de uso humano y uso veterinario (4ª

edición). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Ministerio de Sanidad, 2011.

Balkhi M. Basics of Chimeric Antigen Receptor (CAR) Immunotherapy. Elsevier, 2019.

Otras referencias bibliográficas, electrónicas o cualquier otro tipo de recurso.

Red de Investigación Cooperativa de Terapia Celular, ISCIII. <http://www.red-tercel.com/>

International Society for Cellular Therapy. <http://www.celltherapysociety.org/>

International Society for Stem Cell Research. <http://www.isscr.org/>

Mesenchymal Cell News. <https://www.mesenchymalcellnews.com/>

## 10.- Evaluación

Las pruebas de evaluación que se diseñen deben evaluar si se han adquirido las competencias descritas, por ello, es recomendable que al describir las pruebas se indiquen las competencias y resultados de aprendizaje que se evalúan.

Consideraciones Generales

Criterios de evaluación

Evaluación de la asistencia y participación en las sesiones teóricas, prácticas y seminarios (20% de la nota final)

Realización de la evaluación del curso por escrito que consistirá en preguntas de elección múltiple (test) (80% de la nota final).

Instrumentos de evaluación

Evaluación continua: asistencia y participación.

Prueba escrita

Recomendaciones para la evaluación.

Recomendaciones para la recuperación.