

MODELOS DE CÁNCER EN RATONES

1.- Datos de la Asignatura

Código	303021	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:	http://cicloud.dep.usal.es/index.php/s/Gp0vghR305Y6glo/authenticate			

Datos del profesorado

Profesor Coordinador	Dr. Manuel A. Sánchez Martín				
Departamento	Medicina				
Área de Investigación	Medicina				
Centro	Facultad de Medicina, Departamento de Medicina.				
Despacho	Lab. de Transgénesis, sótano -3, CIC.				
Horario de tutorías	16.00-18.00				
URL Web	https://nucleus.usal.es/es/transgenesis				
E-mail	adolsan@usal.es	Teléfono	+34 923294500-3015		

Profesor	Dra. Sandra Muntión Olave				
Área de investigación	Unidad de Terapia Celular, Servicio de Hematología				
Centro	Hospital Universitario de Salamanca. IBSAL				
Horario de tutorías	16.00-18.00				
E-mail	smuntion@usal.es	Teléfono	+34 923294500-3015		

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

Bloque formativo al que pertenece la materia

Segundo 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

Formación en uso de modelos de ratón para el estudio del cáncer humano

Perfil profesional

Investigación básica y traslacional

3.- Recomendaciones previas

No se contemplan

4.- Objetivos de la asignatura

- Adquirir conocimientos sobre el uso de modelos de ratones modificados genéticamente para el estudio del cáncer in vivo.
- Adquirir conocimientos detallados sobre las técnicas actuales de manipulación genética utilizadas para generar ratones transgénicos, “knock-out” y “knock-in”.
- Adquirir habilidades prácticas en técnicas de manipulación del genoma del ratón y en su manejo reproductivo.

5.- Contenidos

PROGRAMA DE CLASES MAGISTRALES

Bloque 1: La complejidad del genoma tumoral humano y el ratón como herramienta de investigación.

Clase 1. La variabilidad humana y la complejidad de las alteraciones genómicas del cáncer humano: Herramientas de secuenciación del genoma y plataformas de datos (“IGSR and the 1K and 100K Genome Projects, The Cancer Genome Atlas, The Cancer Genome Project and The International Cancer Genome Consortium”).

Clase 2. Validación o estudio funcional de los datos genómicos del cáncer: el ratón de laboratorio: Historia, tipos de cepas de ratón utilizadas en el estudio del cáncer humano, estandarización genética, estudio de la susceptibilidad y resistencia al cáncer.

Clase 3. Líneas de ratones inmunodeprimidos y aportaciones de los modelos xenografts en el estudio del cáncer humano. Modelos clásicos de carcinogénesis. Identificación de los primeros oncogenes.

Bloque 2: Modelando el cáncer humano en el ratón de laboratorio I

Clase 4. Desarrollo embrionario del ratón. Manejo reproductivo enfocado a la generación de ratones modificados genéticamente. Transgénesis aditiva y esquemas de transgenes. Metodología de la transgénesis aditiva. Ejemplos de modelos transgénicos y cáncer. Modelos transgénicos condicionales y cáncer.

Clase 5. Sistemas de mutagénesis al azar. Carcinogénesis por inserción retroviral. Carcinogénesis por inserción de transposones. Genética directa: Identificación del gen mutado
Clase 6. Genética reversa. Células madres embrionarias: modificación sitio-específica por RH. Generación de quimeras por distintas metodologías. Generación de ratones Knock-out y Knock-in en cáncer, ejemplos.

Bloque 3: Modelando el cáncer humano en el ratón de laboratorio II

Clase 7. Recombinasas LoxP y Flp. Modelos condicionales. Modelos condicionales complejos para abordar aspectos del cáncer humano. Revisión de algunos modelos publicados.

Clase 8. Modelos gene-trap. Plataformas y herramientas web. Edición del genoma mediante nucleasas. Zinc-finger y Talen nucleasas. Ejemplos en cáncer.

Clase 9. Sistema CRISPR-Cas: Historia, aplicaciones, impulso génico, revisión de modelos generados en cáncer.

Clase 10. Sistema CRISPR-Cas: protocolos y detalles metodológicos. Sistema CRISPR-Cas9 para el tratamiento de la LMC: nuestro caso práctico de laboratorio.

PROGRAMA DE CLASES PRÁCTICAS.

1 SEMANA DE TRABAJO EN EL SERVICIO DE TRANSGÉNESIS EN GRUPOS DE 2-3 PERSONAS DONDE SE ADQUIRIRÁN NOCIONES PRÁCTICAS EN LAS SIGUIENTES TÉCNICAS:

1. Manejo reproductivo del ratón.
2. Manipulación de embriones.
3. Anestesia y administración de sustancias al ratón.
4. Microinyección de material genético recombinante en embriones.
5. Manejo de herramientas CRISPR/Cas9 para su aplicación en células y/o embriones de ratón.

6.- Competencias a adquirir

Básicas/Generales.
Específicas.
CE1-Aplicación de conceptos genéticos y de la tecnología del DNA recombinante para generar modelos de ratón como herramienta fundamental en el estudio de las bases biológicas del cáncer humano y las posibles aproximaciones terapéuticas. CE-2. Aprender a manipular el ratón de laboratorio así como las técnicas de modificación de su genoma para su uso en el estudio del cáncer humano.
Transversales.

7.- Metodologías docentes

- A. Se impartirán 10 clases magistrales de 2h de duración en torno a 3 grandes bloques:
1. La complejidad del genoma tumoral humano y el ratón como herramienta de investigación. Este bloque estará enfocado en conocer la tecnología de secuenciación del genoma humano normal y tumoral y las ventajas que nos aporta esta información y como el ratón de laboratorio es una herramienta fundamental en el estudio del cáncer humano. El alumno conocerá que cepas de ratón existen, cuáles son sus características y sus ventajas.
 2. Modelando el cáncer humano en el ratón de laboratorio I
Este bloque estará enfocado en aprender las técnicas clásicas de generación de ratones

mutantes y genéticamente modificados. Nos enfocaremos en la transgénesis aditiva y la modificación sitio-específica de células ES por RH. Se discutirán y expondrán brevemente entre los alumnos distintos modelos de cáncer generados con estas técnicas.

3. Modelando el cáncer humano en el ratón de laboratorio II

Este bloque estará enfocado en aprender las técnicas de modificación del genoma del ratón mediante trampas génicas y nucleasas edición. Este bloque hará principal hincapié en conocer el sistema CRISPR/Cas9, sus versiones y sus aplicaciones para el estudio del cáncer. Se discutirán y expondrán brevemente entre los alumnos distintos modelos de cáncer generados con estas técnicas.

B. Se impartirán prácticas durante una semana, de lunes a viernes 6h diarias, en el Servicio de Transgénesis de la Universidad de Salamanca.

Se realizarán en grupos de 2-3 personas/semana. En ellas se aprenderá a manejar el ratón de laboratorio, así como la metodología que se aplica en el Servicio para modificar su genoma.

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	22			22
Prácticas	- En aula			
	- En el laboratorio	30		30
	- En aula de informática			
	- De campo			
	- De visualización (visu)			
Seminarios	4		8	12
Exposiciones y debates				
Tutorías	2			2
Actividades de seguimiento online				
Preparación de trabajos				
Otras actividades (detallar)				
Exámenes	1		8	9
TOTAL	59		16	75

9.- Recursos

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

1. Manipulating the mouse embryo. A laboratory manual. Third edition. CSHL Press.

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

Para superar la materia se debe asistir al menos al 80% de las clases magistrales y seminarios. La asistencia a las prácticas es obligatoria.

Criterios de evaluación

Examen final: tipo test, 50 preguntas multi-respuesta. 50% de la nota final.

Evaluación continua de la participación en las sesiones teóricas (exposiciones breves y discusión sobre los modelos): 25% de la nota final.

Evaluación continua en las prácticas de laboratorio: 25% de la nota final.

Instrumentos de evaluación

Examen
Kahoot
PPT del seminario expuesto
Participación en otros seminarios y en las prácticas