

## MODELOS DE CÁNCER EN RATONES

### 1.- Datos de la Asignatura

Código	303021	Plan		ECTS	3
Carácter	OPTATIVA	Curso	2020/2021	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/ympiV2VZFls9GOd">http://cicloud.dep.usal.es/index.php/s/ympiV2VZFls9GOd</a>			

### 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	<a href="https://nucleus.usal.es/es/transgenesis">https://nucleus.usal.es/es/transgenesis</a>				
E-mail	<a href="mailto:adolsan@usal.es">adolsan@usal.es</a>	Teléfono	+34 923294500-3015		

Profesor	Dr. Ignacio García-Tuñón	Grupo / s			
Centro	Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer				
Despacho	Lab.12 y Servicio de Transgénesis				
Horario de tutorías	16.00-18.00				
E-mail	<a href="mailto:ignacio.tunon@usal.es">ignacio.tunon@usal.es</a>	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 1000 Genomes Project, 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 FIp. 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
<b>TOTAL</b>	<b>59</b>		<b>16</b>	<b>75</b>

## 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