

Definició	Tipus	Curs	Semestre
43319 Teràpies cel·lulars i tissulars. Banc de teixits	OB	1	1

Responsables del mòdul

Nom: Joan Garcia, Yves Beguin i Jaap Jan Zwaginga

Email: joangarcia@bst.cat / yves.beguin@chu.ulg.ac.be / J.J.Zwaginga@lumc.nl

Idiomes

Principal idioma de treball: English (Eng)

Comentaris sobre l'idioma

L'idioma serà l'anglès, tot i que és possible fer la comunicació en espanyol. El material estarà en anglès.

Professors

Irene Oliver: Llicenciada en Biologia Humana (Universitat Pompeu Fabra, 2004) i doctora en el Departament de Biologia Cel·lular, Immunologia i Neurociències (Universitat de Barcelona, 2009). Ha treballat com a investigadora a la Universitat de Barcelona. Actualment treballa al Banc de Sang i Teixits en el Laboratori de Desenvolupament de Teràpia Cel·lular. També contribueix al manteniment i supervisió de BPL (bones pràctiques de laboratori).

Luciano Rodríguez: Graduat en Bioquímica amb més de quinze anys d'experiència en la fabricació de cèl·lules i teixits humans per a ús clínic. Actualment treballa com a Director Tècnic dels Productes Medicinals de Teràpia Avançada al BST. Els seus antecedents inclouen l'obtenció, manipulació, crioconservació i control de qualitat, així com la gestió de la qualitat dels establiments de cèl·lules i teixits.

Joaquim Vives: Llicenciat i Doctor en Bioquímica, MSCI en Biotecnologia (UAB, Espanya). Ha centrat la seva activitat científica internacionalment, tant en la indústria com en l'acadèmia, en el desenvolupament de bioprocessos per a la generació de productes basats en cèl·lules per al seu ús en diagnòstics i terapèutic. Va fer el seu postdoctorat en biologia de cèl·lules mare a la Univ. De Edimburg (Escòcia), va ser cap d'investigació de Stem Cell Sciences UK Ltd (Cambridge, Regne Unit) i científic visitant a l'Institut Burnham (La Jolla, EE. UU.) , ETH (Zurich, Suïssa) i Uni. Milano (Itàlia). Des de 2008, aplica la seva experiència i coneixements per desenvolupar teràpies avançades que compleixin amb els requisits de qualitat i reguladors al laboratori del Banc de Sang i Teixits a Barcelona.

Prerequisits

Cal tenir un nivell B2 d'anglès o equivalent.

Objectius i contextualització

S'introduirà la teràpia cel·lular i conceptes bàsics per continuar amb l'aprofundiment de la teràpia cel·lular hematopoètica, la immunoteràpia i la medicina regenerativa.

El mòdul s'endinsa en els bancs de cèl·lules, el banc de sang de cordó, les normes de seguretat i l'acreditació de qualitat dels biobancs, així com els aspectes reguladors i ètics.

Competències

- Obtenir i comprendre el coneixement que proporciona una base o oportunitat per ser original en el desenvolupament i / o aplicació d'idees, sovint en un context d'investigació.
- Que els estudiants sàpiguen com aplicar els coneixements adquirits i les habilitats de resolució de problemes en entorns nous o desconeguts dins de contextos més amplis (o multidisciplinaris) relacionats amb la seva àrea d'estudi.
- Que els estudiants puguin integrar el coneixement i enfrontar la complexitat de fer judicis basats en informació que, incompleta o limitada, inclou reflexions sobre les responsabilitats socials i ètiques relacionades amb l'aplicació dels seus coneixements i judicis.
- Que els estudiants sàpiguen com comunicar les seves conclusions i els últims coneixements i raons que els donen suport a audiències especialitzades i no especialitzades de manera clara i sense ambigüitats.
- Que els alumnes tinguin les habilitats d'aprenentatge que els permetin continuar estudiant d'una manera que haurà de ser autònom.
- Aplicar els principis biològics de les teràpies cel·lulars en el tractament de processos patològics locals i sistèmics.
- Dissenyar i desenvolupar investigacions amb metodologies adequades.

Resultats d'aprenentatge

1. Identificar els diferents conceptes sobre fonts de cèl·lules mare, donants i manipulacions.
2. Integrar els conceptes bàsics sobre biologia de cèl·lules mare.
3. Aconseguir un coneixement complet sobre el processament de HSC i la seva aplicació clínica.
4. Integrar les bases biològiques i tècniques de la immunoteràpia cel·lular i les seves implicacions clíniques.
5. Descriure l'estat de l'art dels diferents conceptes de la medicina regenerativa.
6. Descriure els diferents conceptes i processos tècnics dels bancs de sang de cordó umbilical.
7. Descriure els diferents conceptes i processos del banc de teixits.
8. Descriure els objectius, estructura i gestió del biobanc.
9. Desenvolupa actituds coherents amb el codi ètic mèdic.

Contingut

1. Introducció a les teràpies amb cèl·lules mare.
2. Conceptes generals sobre cèl·lules mare.
3. Teràpia de cèl·lules mare hematopoètiques (HSC).
4. Immunoteràpia.
 - 4.1. Conceptes generals.
 - 4.2. Immunoteràpia amb limfòcits T.

- 4.2.1. Infusions de limfòcits de donant (DLI).
- 4.2.2. Limfòcits T citotòxics (CTL).
- 4.2.3. Cèl·lules T Reguladores (Tregs).
- 4.3 Cèl·lules "natural killer" (cèl·lules NK).
- 4.4 Cèl·lules dendrítiques (DC).
 - 4.4.1. Per a immunoteràpia amb cèl·lules T.
 - 4.4.2 Tolerogèniques.
- 4.5 Cèl·lules T amb antígens quimèrics (Cèl·lules CAR-T).
- 4.6 Cèl·lules estromals mesenquimals (MSC).
- 5. Teràpia cel·lular per a la reparació de teixits i òrgans, medicina regenerativa i teràpies avançades.
- 6. Banc de cèl·lules: sang del cordó umbilical.
- 7. Banc de teixits.
- 8. Biobancs.
- 9. Problemes ètics de la teràpia de cèl·lules i teixits i els biobancs: ¿Per què la teràpia de cèl·lules i teixits necessita bioètica?

Metodologia

Aquest curs seguirà una metodologia activa i constructiva. No compta només el contingut, s'ha de llegir, reflexionar i aplicar el coneixement a situacions raonablement properes, creant un aprenentatge significatiu.

Per tant, es treballa exemples de la vida real i en estudis de casos, reflexionant sobre situacions complexes i poc estructurades per trobar solucions adequades.

Fidels a la metodologia proposada, els estudiants són el centre del procés d'aprenentatge i generen coneixement interactuant de forma significativa amb els seus companys, amb el material docent i amb el medi ambient. Aquest programa no només ensenya sobre l'entrenament en un mitjà virtual, sinó que l'estudiant també viurà cada dia aquesta experiència d'aprenentatge.

Al començament de la unitat, el professor presentarà al grup una proposta de planificació de l'aprenentatge amb objectius específics que s'han d'assolir, les activitats d'aprenentatge que es realitzaran, els recursos necessaris i les dates recomanades per a cada activitat laboral.

Les dates per a dur a terme aquestes activitats són "recomanades" per al seguiment i ús apropiats del curs. Les úniques dates que es consideren "immòbils" són el principi i el final de les unitats. Això significa que els estudiants poden seguir la seva pròpia planificació, respectant les dates d'inici i finalització.

Es recomana tractar d'actuar de forma contínua i constant i no deixar que les tasques s'acumulin en cada data límit. Per dues raons bàsiques: en primer lloc, acumular tasques per a una sola data pot portar a un treball accelerat, pressionat pel temps i no permetre o gaudir l'aprenentatge, o la realització de reflexions addicionals; d'altra banda, el curs proporciona activitats en dinàmica de grup i, per dur a terme un treball cooperatiu, necessita un mínim de sincronització temporal.

Algunes activitats han de ser enviades al professor en línia perquè puguin ser valorades, juntament amb l'evolució del seu aprenentatge. Per tant, el professor li retornarà el seu treball comentat i, juntament amb ell, pot seguir reflexionant i aprenent. La data límit màxima per a aquestes activitats serà la data final de cada UD. Altres activitats consistiran en discutir i treballar junts en espais compartits.

Activitats

Títol	Hores	ECTS	Resultats d'aprenentatge
Tipus: Dirigit	38	1'52	
Discussions moderades al Campus Virtual			1-9
Tipus: Supervisat	131	5'24	
Cas virtual/Resolució de problemes			3, 4, 9
Elaboració de treballs			5, 6, 7, 8
Tipus: Autònom	206	8'24	
Prova/Esquema			1-9
Estudi personal			1-9
Lectura d'articles/Reportatges d'interès/Vídeos			1-9

Avaluació

El Mòdul serà avaluat per:

1. Discussions moderades a tot el campus virtual: suposaran el 20% de la nota.
2. Elaboració de treballs, proves, casos virtuals i resolució de problemes: suposarà el 60% de la nota.
3. Estudi personal, Lectura d'articles i informes d'interès i / o vídeos: suposarà el 20% de la nota.

Activitats d'avaluació

Títol	Ponderació	Hores	ECTS	Resultats d'aprenentatge
Exercici 1	7 %	25	1	2
Exercici 2	13 %	62'5	2'5	3
Exercici 3, 4	28 %	150	6	4
Exercici 5, 6	10 %	50	2	5
Exercici 7, 8	7 %	25	1	6
Exercici 9	7 %	25	1	7
Exercici 10	7 %	25	1	8
Exercici 11	3 %	12'5	0'5	9

Bibliografia

- ✓ Friedenstein AJ, Petrakova KV, Kurolesova AI, Frolova GP. Heterotopic of bone marrow. Analysis of precursor cells for osteogenic and hematopoietic tissues. *Transplantation*. 1968;6:230-247.
- ✓ Friedenstein AJ, Deriglasova UF, Kulagina NN, et al. Precursors for fibroblast in different populations of hematopoietic cells as detected by the in vitro colony assay method. *Exp Hematol*. 1974;2:83-92.
- ✓ Young HE, Steele TA, Bray RA, et al. Human reserve pluripotent mesenchymal stem cells are present in the connective tissues of selecta muscle and dermis derived from fetal, adult and geriatric donors. *Anat Rec*. 2001;264:51-62.
- ✓ Campagnoli C, Roberts IA, Kumar S, Bennet PR, Bellantuono I, Fisk NM. Identification of mesenchymal stem/progenitor cells in human first-trimester fetal blood, liver, and bone marrow. *Blood*. 2001;98:2396-2402.
- ✓ in 't Anker PS, Scherjon SA, Kleijburg-van der Keur C, de Groot-Swings GM, Claas FH, Fibbe WE. Isolation of mesenchymal stem cells of fetal or maternal origin from human placenta. *Stem Cells*. 2004;22:1338-1345.
- ✓ in 't Anker PS, Scherjon SA, Kleijburg-van der Keur C, et al. Amniotic fluid as a novel source of mesenchymal stem cells for therapeutic transplantation. *Blood*. 2003;102:1548-1549.
- ✓ Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*. 1999;284:143-147.
- ✓ Sanchez-Ramos J, Song S, Cardozo-Pelaez F, et al. Adult bone marrow stromal cells differentiate into neural cells in vitro. *Exp Neurol*. 2000;164:247-256.
- ✓ Schwartz RE, Reyes M, Koodie L, et al. Multipotent adult progenitor cells from bone marrow differentiate into functional hepatocyte-like cells. *J Clin Invest*. 2002;109:1291-1302.
- ✓ Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature*. 2002;418:41-49.
- ✓ Wang L, Li Y, Chen X, et al. MCP-1, MIP-1, IL-8 and ischemic cerebral tissue enhance human bone marrow stromal cell migration in interface culture. *Hematology*. 2002;7:113-117.
- ✓ Ringden O, Uzunel M, Sundberg B, et al. Tissue repair using mesenchymal stem cells for hemorrhagic cystitis, pneumomediastinum and perforated colon. *Leukemia*. 2007;21:2271-2276.
- ✓ Caplan AI. Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine. *J Cell Physiol*. 2007;213:341-347.
- ✓ Le Blanc K and Ringden O. Immunomodulation by mesenchymal stem cells and clinical experience. *J Intern Med*. 2007;262:509-525.
- ✓ Ball LM, Bernardo ME, Roelofs H, et al. Co-transplantation of ex-vivo expanded mesenchymal stem cells accelerates lymphocyte recovery and may reduce the risk of graft failure in haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2007;110:2764-2767.
- ✓ Thomas, E. Donnall, et al. "Supralethal whole body irradiation and isologous marrow transplantation in man." *Journal of Clinical Investigation* 38.10 Pt 1-2 (1959): 1709.
- ✓ Reiffers, J., et al. "Successful autologous transplantation with peripheral blood hemopoietic cells in a patient with acute leukemia." *Experimental hematology* 14.4 (1986): 312-315.
- ✓ Gianni, AlessandroM, et al. "Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to harvest circulating haemopoietic stem cells for autotransplantation." *The Lancet* 334.8663 (1989): 580-585.
- ✓ Dreger, Peter, et al. "G-CSF-mobilized peripheral blood progenitor cells for allogeneic transplantation: safety, kinetics of mobilization, and composition of the graft." *British journal of haematology* 87.3 (1994): 609-613.
- ✓ Broxmeyer HE, Gordon GW, Hangoc G et al. Human umbilical cord blood as a potential source of transplantable hematopoietic stem/progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989; 86 (10):3828-32.
- ✓ Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD, et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med*. 1989;321 (17):1174-1178.

- ✓ Ljungman P, Bregni M, Brune M, Cornelissen J, de Witte T, Dini G, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant* 2010;45(2):219-34.
- ✓ Ballen, Karen K., et al. "Selection of optimal alternative graft source: mismatched unrelated donor, umbilical cord blood, or haploidentical transplant." *Blood* 119.9 (2012): 1972-1980.
- ✓ Svane IM, Boesen M, Engel AM. The role of cytotoxic T-lymphocytes in the prevention and immune surveillance of tumors--lessons from normal and immunodeficient mice. *Med.Oncol.* 1999;16:223-238.
- ✓ Little MT, Storb R. History of haematopoietic stem-cell transplantation. *Nat.Rev.Cancer* 2002;2:231-238.
- ✓ Blazar BR, Murphy WJ, Abedi M. Advances in graft-versus-host disease biology and therapy. *Nat.Rev.Immunol.* 2012;12:443-458.
- ✓ Fefer A, Sullivan KM, Weiden P et al. Graft versus leukemia effect in man: the relapse rate of acute leukemia is lower after allogeneic than after syngeneic marrow transplantation. *Prog.Clin.Biol.Res.* 1987;244:401-408.
- ✓ Kolb HJ. Graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes. *Blood* 2008;112:4371-4383.
- ✓ Walter EA, Greenberg PD, Gilbert MJ et al. Reconstitution of cellular immunity against cytomegalovirus in recipients of allogeneic bone marrow by transfer of T-cell clones from the donor. *N.Engl.J.Med.* 1995;333:1038-1044.
- ✓ Meij P, Jedema I, Zandvliet ML et al. Effective treatment of refractory CMV reactivation after allogeneic stem cell transplantation with in vitro-generated CMV pp65-specific CD8+ T-cell lines. *J.Immunother.* 2012;35:621-628.
- ✓ Einsele H, Roosnek E, Rufer N et al. Infusion of cytomegalovirus (CMV)-specific T cells for the treatment of CMV infection not responding to antiviral chemotherapy. *Blood* 2002;99:3916-3922.
- ✓ Feuchtinger T, Opherck K, Bethge WA et al. Adoptive transfer of pp65-specific T cells for the treatment of chemorefractory cytomegalovirus disease or reactivation after haploidentical and matched unrelated stem cell transplantation. *Blood* 2010;116:4360-4367.
- ✓ Bollard CM, Aguilar L, Straathof KC et al. Cytotoxic T lymphocyte therapy for Epstein-Barr virus+ Hodgkin's disease. *J.Exp.Med.* 2004;200:1623-1633.B
- ✓ Baron F, Storb R. Mesenchymal stromal cells: a new tool against graft-versus-host disease? *Biol Blood Marrow Transplant* 2012 Jun;18(6):822-40.
- ✓ Nauta AJ, Fibbe WE. Immunomodulatory properties of mesenchymal stromal cells. *Blood* 2007 Nov 15;110(10):3499-506.
- ✓ English K. Mechanisms of mesenchymal stromal cell immunomodulation. *Immunol Cell Biol* 2013 Jan;91(1):19-26.
- ✓ NM, Carlo-Stella C, Magni M, Milanesi M, Longoni PD, Matteucci P, et al. Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli. *Blood* 2002 May 15;99(10):3838-43.
- ✓ Bartholomew A, Sturgeon C, Siatskas M, Ferrer K, McIntosh K, Patil S, et al. Mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation in vitro and prolong skin graft survival in vivo. *Exp Hematol* 2002 Jan;30(1):42-8.
- ✓ Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood* 2005 Feb 15;105(4):1815-22.
- ✓ Ryan JM, Barry F, Murphy JM, Mahon BP. Interferon-gamma does not break, but promotes the immunosuppressive capacity of adult human mesenchymal stem cells. *Clin Exp Immunol* 2007 Aug;149(2):353-63.
- ✓ Fibbe WE, Nauta AJ, Roelofs H. Modulation of immune responses by mesenchymal stem cells. *Ann N Y Acad Sci* 2007 Jun;1106:272-8.
- ✓ Leberbauer, C., et al., Different steroids co-regulate long-term expansion versus terminal differentiation in primary human erythroid progenitors. *Blood*, 2005. 105(1): p. 85-94.4. Lowe, K.C., Blood substitutes: from chemistry to clinic. *Journal of Materials Chemistry*, 2006. 16(43): p. 4189-4196.

- ✓ Lu, S.J., et al., Biologic properties and enucleation of red blood cells from human embryonic stem cells. *Blood*, 2008. 112(12): p. 4475-84.
- ✓ Mountford, J.C., et al., Red blood cells from pluripotent stem cells for use in transfusion. *Regenerative medicine*, 2010. 5(3): p. 411-23.
- ✓ Duan, L., et al., Highly Loaded Hemoglobin Spheres as Promising Artificial Oxygen Carriers. *ACS Nano*, 2012. 6(8): p. 6897-6904.
- ✓ Winslow, R.M., Current status of blood substitute research: towards a new paradigm. *J Intern Med*, 2003. 253(5): p. 508-17.
- ✓ Li, T., X. Jing, and Y. Huang, Polymer/hemoglobin assemblies: biodegradable oxygen carriers for artificial red blood cells. *Macromol Biosci*, 2011. 11(7): p. 865-75.
- ✓ Sharma, A., et al., Recent innovations in delivery of artificial blood substitute: A review. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 2011. 3(2): p. 1-5. Broxmeyer HE, Gordon GW, Hango G et al. Human umbilical cord blood as a potential source of transplantable hematopoietic stem/progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989;86 (10):3828-32.
- ✓ Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD, et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med*. 1989; 321 (17):1174-1178.
- ✓ Ballen, K. K., E. Gluckman, and H. E. Broxmeyer. "Umbilical cord blood transplantation: the first 25 years and beyond." *Blood* (2013).
- ✓ Gluckman E, Rocha V, Boyer-Chammard A et al. Outcome of cord blood transplantation from related and unrelated donors. *New Engl. J. of Med*. 1997;337 (6):373-81.
- ✓ Rubinstein P, Carrier C, Scaradavou A, et al: Outcomes among 562 recipients of placental blood transplants from unrelated donors. *N Engl J Med* 1998; 339 (22): 1565-77.
- ✓ Wagner JE, Barker JN, DeFor TE et al. Transplantation of unrelated donor umbilical cord blood in 102 patients with malignant and non-malignant diseases: influence of CD34 cell dose and HLA disparity on treatment-related mortality and survival. *Blood*. 2002; 100 (5):1611-1618.
- ✓ Gluckman E, Rocha V, Arcese W et al. on behalf of Eurocord group. Factors Associated with Outcome of Unrelated Cord Blood Transplant: Guidelines for Donor Choice. *Experimental Hematol*. 2004;32 (4):397-407.
- ✓ Laughlin, Mary J., et al. "Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia." *New England Journal of Medicine* 351.22 (2004): 2265-2275.
- ✓ Sullivan, Michael J. "Banking on cord blood stem cells." *Nature Reviews Cancer* 8.7 (2008): 555-563.
- ✓ McCullough, Jeffrey, et al. "Mislabelled units of umbilical cord blood detected by a quality assurance program at the transplantation center." *Blood* 114.8 (2009): 1684-1688.
- ✓ Querol, Sergio. "A case of mistaken identity." *Blood* 114.8 (2009): 1459-1460.
- ✓ Peter Singer, *Rethinking Life and Death*, Oxford University Press, 1995
- ✓ Manuela Atienza, *Bioética, Derecho y Argumentación*, Themis, 2004
- ✓ *Encyclopedia Bioethics*. Reich WTh., (Editor Simon & Schuster Macmillan 1995 pag 247 ss