

Vacunes i fàrmacs

Codi: 101003
Crèdits: 6

Titulació	Tipus	Curs	Semestre
2500502 Microbiologia	OT	4	0

Professor/a de contacte

Nom: Josep Antoni Pérez Pons
Correu electrònic: JosepAntoni.Perez@uab.cat

Utilització d'idiomes a l'assignatura

Llengua vehicular majoritària: català (cat)
Grup íntegre en anglès: No
Grup íntegre en català: Sí
Grup íntegre en espanyol: No

Equip docent

Jaume Piñol Ribas

Prerequisits

Tot i que no hi ha prerequisits oficials es pressuposen coneixements de Bioquímica i Biologia molecular, Genètica, Microbiologia, Biologia cel·lular, Mètodes de DNA recombinant, Genòmica i Proteòmica i Bioinformàtica. Per a algunes activitats és necessari un nivell bàsic de comprensió lectora d'anglès.

Objectius

Els primers fàrmacs biotecnològics van ser purament "molècules de substitució". Aquestes eren substàncies del propi organisme humà o d'animals (hormones, etc.), de les quals es disposava en quantitats molt limitades, i que les tècniques de DNA recombinant van permetre obtenir en quantitats importants. El paradigma actual de l'aplicació de la biotecnologia al disseny de vacunes i fàrmacs es basa en la identificació prèvia de les dianes vacunals (gens/proteïnes relacionats amb la patogènecitat, la virulència o la immunogènecitat) i de les dianes farmacològiques (enzims, receptors, rutes metabòliques senceres relacionades amb la patologia, etc) per a un posterior disseny, el més racional possible, de la vacuna o fàrmac. Les diferents "òmiques" (genòmica,transcriptòmica, proteòmica, interactòmica, metabolòmica, biologia de sistemes...) representen metodologies clau per a aquesta identificació. De fet, aquestes han permès el naixement de l'anomenada "vacunologia inversa" (on d'un genoma "in silico" es pot arribar a obtenir una vacuna) i el disseny racional de fàrmacs a partir de l'estructura tridimensional de les proteïnes diana. Aquestes òmiques també han generat conceptes com el "druggable genome/proteome/targetome" o el "diseasome".

El curs té com a objectiu fonamental el de presentar els procediments d'identificació de dianes vacunals i farmacèutiques. També es descriuen els principals mètodes i estratègies per al desenvolupament de vacunes i el disseny de molècules orgàniques que puguin modular l'activitat biològica d'una diana farmacèutica.

Competències

- Aplicar microorganismes o els seus components al desenvolupament de productes d'interès sanitari, industrial i tecnològic.
- Dissenyar experiments i interpretar-ne els resultats.

- Identificar els mecanismes moleculars de la patogènia i relacionar-los amb la resposta contra la infecció per dissenyar i desenvolupar estratègies de diagnosi i de lluita contra les malalties causades per microorganismes.
- Obtenir, seleccionar i gestionar la informació.
- Saber treballar individualment, en grup, en equips de caràcter multidisciplinari i en un context internacional.
- Utilitzar bibliografia o eines d'Internet, específiques de microbiologia i d'altres ciències afins, tant en llengua anglesa com en la llengua pròpia.

Resultats d'aprenentatge

1. Conèixer els processos moleculars del cicle víric i identificar les dianes potencials de fàrmacs antivírics.
2. Conèixer les bases moleculars de la invasivitat i la virulència vírica i reconèixer el valor de les variants víriques atenuades en el disseny de vacunes.
3. Dissenyar experiments i interpretar-ne els resultats.
4. Identificar els elements vírics útils per al disseny d'antígens, immunògens i vacunes.
5. Identificar els elements vírics útils per dissenyar reactius de diagnòstic.
6. Obtenir, seleccionar i gestionar la informació.
7. Saber treballar individualment, en grup, en equips de caràcter multidisciplinari i en un context internacional.
8. Utilitzar bibliografia o eines d'Internet, específiques de microbiologia i d'altres ciències afins, tant en llengua anglesa com en la llengua pròpia.
9. Utilitzar les tècniques de les òmiques per identificar gens i proteïnes diana relacionats amb la patogenicitat i virulència i utilitzables en el disseny de vacunes i compostos antimicrobians.

Continguts

Tema 1. Introducció. Història de les vacunes. Generacions de les vacunes biotecnològiques. Malalties i vacunes/fàrmacs orfes. Vacunes/fàrmacs *estrella*. Característiques generals, avantatges i problemes de les vacunes.

Tema 2. Interès econòmic i social de les vacunes. Mercat mundial de les vacunes. Índex R_0 de les malalties infeccioses. Origen de les malalties infeccioses: zoonosi. Relació infecció-malaltia-gens-evolució. Malalties cròniques i infecció. Patogenicitat i virulència. Factors de patogenicitat.

Tema 3. Desenvolupament de vacunes. Conceptes de Seguretat, Immunogenicitat, Eficàcia i Efectivitat. Efectes secundaris. Quocient Risc/Benefici. Fases del desenvolupament (Fase 0, I, II, III i IV). Temps i costos; Producció de vacunes. Proves de control principals. Normatives GLP i GMP.

Tema 4. Identificació i caracterització d'antígens vacunals. Mecanismes de diversitat genètica i virulència. Patogenòmica i aplicacions de les òmiques: surfòmica, proteòmica comparativa i diferencial, immunòmica, protectòmica. Anàlisi de l'activació de gens de virulència: TraSH, STM, IVET, DFI, *RNAi-mediated knockdown*. Recursos bioinformàtics. Vacunologia inversa. Vacunologia estructural. MALDI-Imaging i BioTyping. Resposta immune. *Vaccinomics*.

Tema 5. Tipus de vacunes. Vacunes clàssiques: inactivades; autovacunes; atenuades. Vacunes modernes: per subunitats i conjugades; peptídiques; vives recombinants (vacunes SAVE, DISC i DIVA); vacunes de DNA/RNA; vacunes antiidiotipus; vacunes estructurals; vacunes terapèutiques i càncer; vacunes basades en carbohidrats.

Tema 6. Adjuvants. Immunopotenciadors. Sistemes de lliurament. Nous adjuvants. Nanovacunes. Característiques dels adjuvants i modus d'acció. Administració de les vacunes. Base de dades VIOLIN (*The Vaccine Investigation and Online Information Network*).

Tema 7. Fàrmacs i Biofàrmacs. Concepte i història dels biofàrmacs. Diferents generacions de fàrmacs biotecnològics. Nous paradigmes per al desenvolupament de fàrmacs. Farmacoeconomia. Anàlisi i validació

de la puresa de biofàrmacs. Conceptes clau de l'anàlisi farmacològica: Farmacocinètica, Farmacodinàmica i ADME. Paràmetres farmacològics fonamentals. Biotransformació. Toxicitat. Fases del desenvolupament d'un fàrmac: fases preclíniques i clíniques.

Tema 8. Descobriment de nous fàrmacs (*Drug discovery*). Dianes terapèutiques. Estimacions sobre dianes terapèutiques a partir de genòmica i proteòmica. Classificació de dianes terapèutiques. Biologia de sistemes i farmacologia en xarxa ("network pharmacology"). Concepte de farmacòfor. Estratègies per a la identificació de noves dianes terapèutiques. Tipus de fàrmacs segons el seu grau de novetat.

Tema 9. Desenvolupament de nous fàrmac. Criteris i mètodes per a la validació de dianes farmacològiques. "Hits" i validació de "leads". Regles de Lipinsky. Mètodes per a la obtenció i millora de "leads": química combinatòria, anàlisi de fragments y "click chemistry". Tècniques per a la identificació d'interaccions entre "hits" i dianes: SPR-Biacore, NMR, espectrometria de masses, doble i triple híbrid, assaig de complementació proteica, xips de proteïnes. Relacions estructura-funció. SAR i QSAR: descriptors i equacions. Disseny racional de nous fàrmacs i "Structure-based drug design". Alguns exemples de disseny racional. Disseny de fàrmacs anti-interacció. Eines per a l'atenuació de la polifarmacologia amb HERG.

Tema 10. Descobriment i desenvolupament de fàrmacs antimicrobians. Especificitats i problemàtica del desenvolupament de nous fàrmacs antimicrobians. Farmacoeconomia d'antimicrobians. Principals dianes farmacèutiques. Estratègies per al desenvolupament d'antimicrobians: llibreries especialitzades, disseny racional, "iChips", operons silenciosos, policètics, pèptids antimicrobians sintetitzats per via ribosomal i no ribosomal, factors de virulència i quorum sensing. Noves estratègies de teràpia basada en fags.

Tema 11. Biofàrmacs de primera i segona generació. Biofàrmacs contra una diana farmacològica: anticossos monoclonals, pèptids i RNAs antisentit i d'interferència. Biofàrmacs en teràpies de substitució: hormones, factors de creixement, citoquines i interleuquines, microRNAs reguladors. Humanització, producció industrial i estabilització d'anticossos monoclonals. Conjugats Fàrmac-Anticòs. Principals anticossos monoclonals utilitzats en teràpia. Disseny i modificacions d'RNAs d'interferència.

Metodologia

L'assignatura consta de classes teòriques i de classes pràctiques de laboratori.

Classes de teoria:

El professor explicarà el contingut del temari amb el suport de material gràfic (presentacions de classe) que estarà a disposició dels estudiants al Campus Virtual (CV) de l'assignatura. Aquestes sessions expositives constituïran la part més important de l'apartat de teoria. És recomanable que els estudiants disposin del material publicat al CV en forma impresa per tal de poder seguir les classes amb més agilitat, tot facilitant la presa d'apunts. S'aconsella que els alumnes consultin de forma regular els llibres recomanats a l'apartat de Bibliografia d'aquesta guia docent per tal de consolidar i clarificar, si s'escau, els continguts explicats a classe.

Classes pràctiques:

Tres sessions (total 12h), on s'aprenen tècniques bàsiques de proteòmica aplicades al disseny de vacunes o fàrmacs. L'assistència és obligatòria.

Tutories:

El professor estarà disponible per a consultes i tutories individuals o en grup, prèviament convingudes.

Activitats formatives

Títol	Hores	ECTS	Resultats d'aprenentatge
Tipus: Dirigides			
Classes Teòriques	40	1,6	1, 2, 3, 4, 5, 8, 9
Tipus: Supervisades			
Classes Pràctiques	12	0,48	3, 4, 5, 6, 7, 8, 9
Tipus: Autònomes			
Estudi, resolució problemes, lectures recomenades	94	3,76	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9

Avaluació

Els continguts teòrics de l'assignatura s'avaluaran de forma continuada mitjançant dues proves parcials cada una amb un pes del 40%, corresponents a les parts de Vacunes i de Fàrmacs, respectivament. Aquests dos exàmens seran de preguntes tipus test. Una nota igual o superior a 4 en cada prova parcial permetrà eliminar la part corresponent del temari. Les pràctiques seran avaluades mitjançant un examen amb preguntes escrites (15%) i a partir de l'actitud i qualitat del treball de l'alumne al laboratori (5%). Per a aquells alumnes que no hagin superat les proves parcials de teoria o l'examen de pràctiques es farà un examen de recuperació, també de tipus test (teoria) o preguntes escrites (pràctiques). L'actitud i qualitat del treball de l'alumne al laboratori no serà recuperable. El pes de l'avaluació de teoria i de pràctiques en la qualificació final serà, respectivament, el 80 i el 20% del total. Aquells alumnes que, havent superat les proves parcials, vulguin millorar alguna de les seves qualificacions podran optar a presentar-se a l'examen de recuperació. En aquest cas, l'alumne no cal que renunciï a la nota anterior.

L'assistència a les pràctiques és obligatòria. Per a superar l'assignatura cal assistir a com a mínim el 80% de les sessions de pràctiques programades. En cas contrari, l'alumne rebrà la qualificació de "No Avaluable". Per participar a la recuperació, l'alumne ha d'haver estat prèviament avaluat en un conjunt d'activitats el pes de les quals equivalgui a un mínim de dues terceres parts de la qualificació total de l'assignatura. L'alumnat també obtindrà la qualificació de "No Avaluable" quan les activitats d'avaluació realitzades tinguin una ponderació inferior al 67% en la qualificació final. Per superar l'assignatura és necessari obtenir una qualificació global igual o superior a 5,0.

Activitats d'avaluació

Títol	Pes	Hores	ECTS	Resultats d'aprenentatge
Pràctiques	20	2	0,08	6, 7, 8, 9
Teoria. Parcial 1	40	1	0,04	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9
Teoria. Parcial 2	40	1	0,04	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9

Bibliografia

- "Biopharmaceuticals: Biochemistry and Biotechnology". Walsh G. Ed. John Wiley & Sons, 2^a ed. 2004
- "Pharmaceutical Biotechnology": Fundamentals and Applications. D. J. A. Crommelin, R. D. Sindelar & B. Meibohm. Springer, 4^a ed, 2013
- "Vaccine Design". R. Rappuoli & F. Bagnoli eds. Ed. Caister, 2011

- "Proteins. Biochemistry and Biotechnology". Walsh G. Ed. John Wiley & Sons, 2^a ed, 2002

- "Real World Drug Discovery". R.M. Rydzewski. Ed. Elsevier 2008

- "Development of Vaccines: From discovery to clinical testing". Editors: M. Singh & I.K. Srivastava. Ed Wiley 2011