

## Vacunas y fármacos

Código: 101003  
Créditos ECTS: 6

Titulación	Tipo	Curso	Semestre
2500502 Microbiología	OT	4	0

### Contacto

Nombre: Josep Antoni Pérez Pons

Correo electrónico: JosepAntoni.Perez@uab.cat

### Uso de idiomas

Lengua vehicular mayoritaria: catalán (cat)

Algún grupo íntegramente en inglés: No

Algún grupo íntegramente en catalán: Sí

Algún grupo íntegramente en español: No

### Equipo docente

Jaume Piñol Ribas

### Prerequisitos

No hay prerequisites oficiales pero se presuponen conocimientos de Bioquímica y Biología molecular, Genética, Microbiología, Biología celular, Métodos de DNA recombinante, Genómica y Proteómica, y Bioinformática.

### Objetivos y contextualización

Los primeros fármacos biotecnológicos fueron puramente "moléculas de sustitución". Estas eran sustancias del propio organismo humano o de animales (hormonas, etc.), de las que se disponía en cantidades muy limitadas, y que las técnicas de ADN recombinante permitieron obtener en cantidades importantes. El paradigma actual de la aplicación de la biotecnología en el diseño de vacunas y fármacos se basa en la identificación previa de las dianas vacunales (genes / proteínas relacionados con la patogenicidad, la virulencia o la inmunogenicidad) y de las dianas farmacológicas (enzimas, receptores, rutas metabólicas enteras relacionadas con la patología, etc) para un posterior diseño, lo más racional posible, de la vacuna o fármaco. Las diferentes "ómicas" (genómica, transcriptómica, proteómica, interactómica, metabolómica, biología de sistemas ...) representan metodologías clave para esta identificación. De hecho, estas han permitido el nacimiento de la llamada "vacunología inversa" (en la que de un genoma "in silico" se puede llegar a obtener una vacuna) y el diseño racional de fármacos a partir de la estructura tridimensional de las proteínas diana. Estas ómicas también han generado conceptos como el "druggable genome / Proteome / targetome" o el "diseasome".

El curso tiene como objetivo fundamental el de presentar los procedimientos de identificación de dianas vacunales y farmacéuticas. También se describen los principales métodos y estrategias para el desarrollo de vacunas y el diseño de moléculas orgánicas que puedan modular la actividad biológica de una diana farmacéutica.

### Contenido

**Tema 1. Introducción.** Historia de las vacunas. Generaciones de las vacunas biotecnológicas. Enfermedades y vacunas/fármacos huérfanos. Vacunas/fármacos *estrella*. Características generales, ventajas y problemas de las vacunas.

**Tema 2. Interés económico y social de las vacunas.** Mercado mundial de las vacunas. Índice  $R_0$  de las enfermedades contagiosas. Origen de las enfermedades infecciosas: zoonosis. Relación infección-enfermedad-genes-evolución. Enfermedades crónicas e infección. Patogenicidad y virulencia. Factores de patogenicidad.

**Tema 3. Desarrollo de vacunas.** Conceptos de Seguridad, Inmunogenicidad, Eficacia y Efectividad. Efectos secundarios. Cociente Riesgo/Beneficio. Fases del desarrollo (Fase 0, I, II, III y IV). Tiempos y coste. Producción de vacunas. Pruebas de control principales. Normativas GLP y GMP.

**Tema 4. Identificación y caracterización de antígenos vacunales.** Mecanismos de diversidad genética y virulencia. Patogenómica y aplicaciones de las ómicas: surfoómica, proteómica comparativa y diferencial, inmunómica, protectómica. Análisis de la activación de genes de virulencia: TraSH, STM, IVET, DFI, *RNAi-mediated knockdown*. Recursos bioinformáticos. Vacunología inversa. Vacunología estructural. MALDI-Imaging y BioTyping. Respuesta inmune. *Vaccinomics*.

**Tema 5. Tipos de vacunas.** Vacunas clásicas: inactivadas; autovacunas; atenuadas. Vacunas modernas: por subunidades y conjugadas; peptídicas; vivas recombinantes (vacunas SAVE, DISC y DIVA); vacunas de DNA/RNA; vacunas antiidiotipo; vacunas estructurales; vacunas terapéuticas y cáncer; vacunas basadas en carbohidratos.

**Tema 6. Adyuvantes.** Inmunopotenciadores. Sistemas de entrega. Nuevos adyuvantes. Nanovacunas. Modo de acción. Características de los adyuvantes y modo de acción. Administración de las vacunas. Base de datos VIOLIN (*The Vaccine Investigation and Online Information Network*).

**Tema 7. Fármacos y Biofármacos.** Concepto e historia de los biofármacos. Diferentes generaciones de fármacos biotecnológicos. Nuevos paradigmas en el desarrollo de fármacos. Farmacoeconomía. Análisis y validación de la pureza de biofármacos. Principales conceptos del análisis farmacológico: farmacocinética, farmacodinámica y ADME. Parámetros farmacológicos fundamentales. Biotransformación. Toxicidad. Fases del desarrollo de un fármaco: fases preclínicas i clínicas.

**Tema 8. Descubrimiento de nuevos fármacos (*Drug discovery*).** Dianas terapéuticas. Estimaciones sobre dianas terapéuticas basadas en la genómica y proteómica. Clasificación de dianas terapéuticas. Biología de sistemas y redes farmacológicas ("network pharmacology"). Concepto de farmacóforo. Estrategias para la identificación de nuevas dianas terapéuticas. Tipos de fármacos según su grado de novedad.

**Tema 9. Desarrollo de nuevos fármacos.** Criterios y métodos para la validación de dianas farmacológicas. "Hits" y validación de "leads". Reglas de Lipinsky. Métodos para la producción y mejora de "leads": química combinatoria, análisis de fragmentos y "click chemistry". Técnicas para la identificación de interacciones entre "hits" y dianas: SPRBiacore, NMR, espectrometría de masas, doble y triple híbrido, ensayos de complementación proteica, chips de proteínas. Relaciones estructura-función. SAR y QSAR: descriptores y ecuaciones. Diseño racional de nuevos fármacos y "Structure-based drug design". Algunos ejemplos de diseño racional. Diseño de fármacos anti-interacción. Herramientas para la atenuación de la polifarmacología con HERG.

**Tema 10. Descubrimiento y desarrollo de fármacos antimicrobianos.** Características específicas y problemática del desarrollo de nuevos fármacos antimicrobianos. Farmacoeconomía de antimicrobianos. Principales dianas farmacéuticas. Diseño de estrategias para el desarrollo de nuevos antimicrobianos: librerías especializadas, diseño racional, "iChips", operones silenciosos, policétidos, péptidos antimicrobianos sintetizados por vía ribosomal y no-ribosomal, factores de virulencia y quorum sensing. Nuevas estrategias para terapias basadas en fagos.

**Tema 11. Biofármacos de primera y segunda generación.** Biofármacos contra dianas farmacológicas: anticuerpos monoclonales, péptidos y RNAs antisentido y de interferencia. Biofármacos en terapias de sustitución: hormonas, factores de crecimiento, citoquinas e interleuquinas, microRNAs reguladores.

Humanización, producción industrial y estabilización de anticuerpos monoclonales. Conjugados fármaco-anticuerpo. Principales anticuerpos monoclonales utilizados en terapia. Diseño y modificaciones de RNAs de interferencia.