

Vacunes i Fàrmacs

Codi: 105064
Crèdits: 6

Titulació	Típus	Curs	Semestre
2500890 Genètica	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.

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 patogeneïtat, la virulència o la immunogeneïtat) 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 els coneixements teòrics a la pràctica.

- Aplicar l'esperit emprenedor en l'àrea de la genètica i la genòmica a partir d'una visió integrada del processos d'R+D+I.
- Assumir un compromís ètic
- Conèixer, aplicar i interpretar els procediments bàsics del càlcul matemàtic, de l'anàlisi estadística i de la informàtica, la utilització de la qual és imprescindible en genètica i en genòmica.
- Demostrar sensibilitat en temes mediambientals, sanitaris i socials.
- Desenvolupar la creativitat.
- Dissenyar experiments i interpretar-ne els resultats.
- Fer diagnòstics i assessoraments genètics i considerar-ne els dilemes ètics i legals.
- Mesurar i interpretar la variació genètica dins i entre poblacions des d'una perspectiva clínica, de millora genètica d'animals i plantes, de conservació i evolutiva.
- Percebre la importància estratègica, industrial i econòmica de la genètica i de la genòmica en les ciències de la vida, la salut i la societat.
- Prendre decisions.
- Prendre la iniciativa i mostrar esperit emprenedor.
- Raonar críticament.
- Saber comunicar amb eficàcia, oralment i per escrit.
- Tenir capacitat d'anàlisi i de síntesi.
- Utilitzar i gestionar informació bibliogràfica o recursos informàtics o d'Internet en l'àmbit d'estudi, en les llengües pròpies i en anglès.
- Valorar la importància de la qualitat i de la feina ben feta.

Resultats d'aprenentatge

1. Aplicar els coneixements teòrics a la pràctica.
2. Aplicar les tècniques bàsiques d'ús habitual al laboratori de genètica humana i de genètica del càncer.
3. Assumir un compromís ètic
4. Demostrar sensibilitat en temes mediambientals, sanitaris i socials.
5. Desenvolupar la creativitat.
6. Dissenyar experiments i interpretar-ne els resultats.
7. Elaborar un informe de resultats d'investigació genètica.
8. Explicar com s'aplica el coneixement de la variació genètica humana a la medicina personalitzada, la farmacogenòmica o la nutrigenòmica.
9. Interpretar publicacions científiques, resoldre problemes i casos exemple de l'àmbit de la genètica humana i de la genètica del càncer.
10. Prendre decisions.
11. Prendre la iniciativa i mostrar esperit emprenedor.
12. Proposar projectes d'emprenedoria de genètica i genòmica en l'àmbit de la salut.
13. Raonar críticament.
14. Reconèixer la importància estratègica dels avenços genètics en l'àmbit de la salut humana, especialment les aplicacions de la genòmica a la medicina personalitzada, la farmacogenòmica o la nutrigenòmica.
15. Saber comunicar amb eficàcia, oralment i per escrit.
16. Tenir capacitat d'anàlisi i de síntesi.
17. Utilitzar i gestionar informació bibliogràfica o recursos informàtics o d'Internet en l'àmbit d'estudi, en les llengües pròpies i en anglès.
18. Valorar la importància de la qualitat i de la feina ben feta.

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 R0 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'antigens 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. Descobriments 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 fàrmacs. 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. Descobriments 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. Els alumnes poden consultar 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, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18
Pràctiques de laboratori	12	0,48	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18
Tipus: Autònomes			
Estudi, lectures recomanades	94	3,76	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18

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 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
-------	-----	-------	------	--------------------------

Examen Parcial 1 (part: Vacunes)	40%	1	0,04	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18
Examen Parcial 2 (part: Fàrmacs)	40%	1	0,04	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18
Examen Pràctiques	20%	2	0,08	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18

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