

Vacunes i fàrmacs biotecnològics

Codi: 100973
Crèdits: 6

Titulació	Tipus	Curs	Semestre
2500253 Biotecnologia	OT	4	0

La metodologia docent i l'avaluació proposades a la guia poden experimentar alguna modificació en funció de les restriccions a la presencialitat que imposin les autoritats sanitàries.

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

- Adquirir nous coneixements i tècniques de forma autònoma.

- Aplicar els principis ètics i les normes legislatives en el marc de la manipulació dels sistemes biològics.
- Aplicar els recursos informàtics per a la comunicació, la recerca d'informació, el tractament de dades i el càlcul.
- Aplicar les principals tècniques associades a l'ús de sistemes biològics: DNA recombinant i clonació, cultius cel·lulars, manipulació de virus, bacteris i cèl·lules animals i vegetals, tècniques immunològiques, tècniques de microscòpia, proteïnes recombinants i mètodes de separació i caracterització de biomolècules.
- Buscar i gestionar informació procedent de diverses fonts.
- Buscar, obtenir i interpretar la informació de les principals bases de dades biològiques, bibliogràfiques i de patents i usar les eines bioinformàtiques bàsiques.
- Comprendre la legislació que regula la propietat intel·lectual, en l'àmbit del coneixement i l'aplicació de la biotecnologia.
- Demostrar que es té una visió integrada d'un procés d'R+D+I, des del descobriment del coneixement bàsic, el desenvolupament d'aplicacions i la introducció al mercat, i saber aplicar els principals conceptes d'organització i gestió en un procés biotecnològic.
- Dissenyar experiments de continuació per resoldre un problema.
- Fer una presentació oral, escrita i visual d'un treball a una audiència professional i no professional, tant en anglès com en les llengües pròpies.
- Identificar elements estructurals i funcionals de virus i altres microorganismes útils per al disseny de noves estratègies de diagnòstic molecular de malalties infeccioses.
- Interpretar resultats experimentals i identificar elements consistents i inconsistents.
- Llegir textos especialitzats tant a llengua anglesa com a les llengües pròpies.
- Obtenir informació de bases de dades i utilitzar el programari necessari per a establir correlacions entre estructura, funció i evolució de macromolècules.
- Pensar d'una forma integrada i abordar els problemes des de diferents perspectives.
- Raonar de forma crítica.
- Treballar de forma individual i en equip.

Resultats d'aprenentatge

1. Adquirir nous coneixements i tècniques de forma autònoma.
2. Aplicar els recursos informàtics per a la comunicació, la recerca d'informació, el tractament de dades i el càlcul.
3. Aplicar la informació de patogenòmica per identificar gens i proteïnes diana per al disseny de vacunes i compostos antivírics i per al diagnòstic.
4. Buscar i gestionar informació procedent de diverses fonts.
5. Descriure els criteris i requisits generals requerits per sol·licitar patents i registres de vacunes i fàrmacs.
6. Descriure els passos nombrosos i costosos que es requereixen per al desenvolupament i registre d'un fàrmac o vacuna.
7. Dissenyar experiments de continuació per resoldre un problema.
8. Fer una presentació oral, escrita i visual d'un treball a una audiència professional i no professional, tant en anglès com en les llengües pròpies.
9. Interpretar resultats experimentals i identificar elements consistents i inconsistents.
10. Llegir textos especialitzats tant a llengua anglesa com a les llengües pròpies.
11. Pensar d'una forma integrada i abordar els problemes des de diferents perspectives.
12. Raonar de forma crítica.
13. Reconèixer la necessitat de disposar i complir principis de bioètica i codis professionals de conducta exigits en l'R+D i en els assaigs preclínic i clínic.
14. Treballar de forma individual i en equip.
15. Utilitzar les bases de dades bioinformàtiques i els algorismes i programes utilitzats en la identificació de dianes terapèutiques, vacunals i de diagnòstic.
16. Utilitzar tècniques per a identificar, clonar, expressar gens i proteïnes diana utilitzables en el disseny de vacunes i biofàrmacs.

Continguts

*Llevat que les restriccions imposades per les autoritats sanitàries obliguin a una prioritització o reducció d'aquests 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'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 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. 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

*La metodologia docent proposada pot experimentar alguna modificació en funció de les restriccions a la presencialitat que imposin les autoritats sanitàries.

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'apuntes. 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.

Excepcionalment, cada grup d'alumnes es dividirà en dos subgrups (A i B): 1^a sessió subgrup A (4h); 2^a sessió subgrup B (4h); 3^a sessió subgrup A (2h) i subgrup B (2h).

Tutories:

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

Nota: es reservaran 15 minuts d'una classe, dins del calendari establert pel centre/titulació, per a la complementació per part de l'alumnat de les enquestes d'avaluació de l'actuació del professorat i d'avaluació de l'assignatura/mòdul.

Activitats formatives

Títol	Hores	ECTS	Resultats d'aprenentatge
Tipus: Dirigides			
Classes teòriques	40	1,6	2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16
Pràctiques de laboratori	12	0,48	2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16
Tipus: Autònomes			
Estudi, lectures recomenades	94	3,76	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16

Avaluació

*L'avaluació proposada pot experimentar alguna modificació en funció de les restriccions a la presencialitat que imposin les autoritats sanitàries.

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.

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

Bibliografia

- "Plotkin's Vaccines". 7th Ed. S. A. Plotkin, W. A. Orenstein, P. A. Offit, K. M. Edwards. Elsevier, 2018.
- "Vaccine delivery technology: Methods and Protocols" (Methods in Molecular Biology, vol. 2183). B. A. Pfeifer & A. Hill editors. Humana Press, 2021.
- "Vaccine Design". F. Bagnoli & R. Rappuoli eds. Caister Academic Press, 2015.
- "Basic Principles of Drug Discovery and Development". 2nd Ed. B. E. Blass. Academic Press, 2021.
- "Textbook of Drug Design and Discovery". 5th Ed. K. Stromgaard, P. Krogsgaard-Larsen, U Madsen editors. CRC Press, 2018.
- "Drugs: From Discovery to Approval". 3rd Ed. N. G. Rick. Wiley Blackwell, 2015.
- "A Practical Guide to Rational Drug Design". 1st Ed. S. Hongmao. Woodhead Publishing, 2015.

Programari

No es fa ús de programari específic en la docència de l'assignatura.