

Guía docente de la asignatura

Fecha de aprobación por la Comisión Académica: 15/07/2024

**Biomarcadores Pronósticos y Predictivos en Medicina Personalizada (MB3/56/2/10)**

**Máster**

Máster Universitario en Investigación Traslacional y Medicina Personalizada

**MÓDULO**

Módulo III: Medicina Personalizada

**RAMA**

Ciencias de la Salud

**CENTRO RESPONSABLE DEL TÍTULO**

Escuela Internacional de Posgrado

**Semestre**

Primero

**Créditos**

6

**Tipo**

Obligatorio

**Tipo de enseñanza**

Semipresencial

**BREVE DESCRIPCIÓN DE CONTENIDOS (Según memoria de verificación del Máster)**

El conocimiento de biomarcadores moleculares ha revolucionado la medicina en diversas disciplinas. Su fácil detección en sangre y/o en tejido permite conocer de una forma rápida la evolución y el pronóstico del paciente. Estos marcadores en determinados casos son un complemento a las pruebas diagnósticas tradicionales, aumentando el valor de las mismas y su detección precoz, y en otros casos concretos son definitivos y válidos por si solos. Además los biomarcadores predictivos están permitiendo determinar la eficacia de diferentes terapias antes de aplicarlas, aumentando de esta forma su utilidad, evitando efectos secundarios negativos y gasto económico innecesario. Todo esto conlleva a que la medicina se aplique de forma individualizada y adaptada a las características específicas de la patología que sufre el paciente. Dicha medicina personalizada es ya una realidad en práctica clínica.

Los contenidos que se impartirán en esta asignatura son:

- Metodologías necesarias para la identificación de nuevos Biomarcadores: papel de la secuenciación tradicional, secuenciación masiva, determinación de SNPs, qPCR a tiempo real, inmunohistoquímicas y actividades enzimáticas.
- Validación en pacientes de la utilidad de potenciales biomarcadores: Estudios en muestras biológicas, análisis de historiales clínicos, estudios estadísticos de relación.



- Técnicas para la determinación de biomarcadores utilizados en la práctica clínica: Ejemplos concretos de protocolos usados en los hospitales.
- Biomarcadores actualmente utilizados en oncología: papel de K-Ras, BRACA, p53, Ki67, etc...
- Biomarcadores en enfermedades no oncológicas: enzimas, hormonas, neurotransmisores, quinasas, etc...

## COMPETENCIAS

### COMPETENCIAS BÁSICAS

- CB6 - Poseer y comprender conocimientos que aporten una base u oportunidad de ser originales en desarrollo y/o aplicación de ideas, a menudo en un contexto de investigación.
- CB7 - Que los estudiantes sepan aplicar los conocimientos adquiridos y su capacidad de resolución de problemas en entornos nuevos o poco conocidos dentro de contextos más amplios (o multidisciplinares) relacionados con su área de estudio.
- CB8 - Que los estudiantes sean capaces de integrar conocimientos y enfrentarse a la complejidad de formular juicios a partir de una información que, siendo incompleta o limitada, incluya reflexiones sobre las responsabilidades sociales y éticas vinculadas a la aplicación de sus conocimientos y juicios.
- CB9 - Que los estudiantes sepan comunicar sus conclusiones y los conocimientos y razones últimas que las sustentan a públicos especializados y no especializados de un modo claro y sin ambigüedades.
- CB10 - Que los estudiantes posean las habilidades de aprendizaje que les permitan continuar estudiando de un modo que habrá de ser en gran medida autodirigido o autónomo.

### COMPETENCIAS GENERALES

- CG01 - Adquirir y comprender conocimientos que aporten la base suficiente para desarrollar y/o aplicar ideas originales en un contexto de la investigación.
- CG02 - Aplicar los conocimientos adquiridos y resolver problemas en entornos nuevos o poco conocidos dentro de contextos más amplios (o multidisciplinares) relacionados con su área de estudio.
- CG06 - Fomentar el trabajo interdisciplinar entre los profesionales sanitarios y biomédicos, con el objeto de integrar ambos conocimientos como base para el desarrollo de la investigación.

### COMPETENCIAS ESPECÍFICAS

- CE06 - Conocer y comprender la utilidad y el potencial de los biomarcadores moleculares en diversas patologías así como las ventajas de las nuevas terapias dirigidas frente a determinadas rutas metabólicas y mecanismos de señalización.

### COMPETENCIAS TRANSVERSALES

- CT01 - Desarrollar capacidad crítica y autocrítica y de toma de decisiones.
- CT02 - Manejar fuentes de información científica



- CT03 - Ser capaz de trabajar en equipos multidisciplinares y de establecer la unión entre las ciencias básicas y la investigación médica clínica.
- CT04 - Identificar las técnicas experimentales avanzadas más comúnmente utilizadas en investigación traslacional y ser capaz de aplicarlas adecuadamente para el desarrollo de un trabajo de investigación.
- CT05 - Desarrollar un trabajo de investigación basado en un proyecto predefinido

## RESULTADOS DE APRENDIZAJE (Objetivos)

El estudiante sabrá/comprenderá:

Conocimientos avanzados sobre la importancia que los biomarcadores tanto pronóstico como predictivos tienen en diversas patologías así como sobre los aspectos teóricos y prácticos de su descubrimiento y validación en sistemas “in vitro” e “in vivo”.

El estudiante será capaz de:

Identificar los biomarcadores que actualmente se usan en los hospitales de nuestra Comunidad Autónoma, como se determinan, y qué utilidad tienen y sabrán cuales son los biomarcadores candidatos a ser implantados a corto plazo en clínica.

## PROGRAMA DE CONTENIDOS TEÓRICOS Y PRÁCTICOS

### TEÓRICO

- **Bloque 1**
  - 1- Conceptos básicos de biomarcadores y su papel en la Medicina Personalizada en varias patologías
  - 2- Metodologías necesarias para la identificación de nuevos biomarcadores: papel de la secuenciación tradicional, secuenciación masiva, determinación de SNPs , qPCR a tiempo real, inmunohistoquímicas y actividades enzimáticas
  - 3- Identificación de dianas moleculares y estudios de validación del potencial biomarcador de las mismas: Quinasa PKR como modelo de potencial biomarcador en cáncer y neurodegeneración.
  - 4- MicroRNAs y exosomas: nueva era de biomarcadores.



5- Biopsia líquidas en la era de la medicina personalizada: Screening, monitorización y estratificación de los pacientes.

6- Aspectos Biológicos y técnicos de la Biopsia líquida.

7- Células tumorales circulantes en el tratamiento del cáncer de mama y próstata.

8- Dormancia tumoral en el proceso de diseminación tumoral: tipos de dormancia e implicaciones clínicas.

o

o **Bloque 2**

o 1-Oncología Molecular y medicina personalizada: Impacto sobre la práctica clínica (cáncer colorectal, cáncer de mama, cáncer de ovario, melanoma, leucemias, etc):

▪ Conceptos básicos:

- Genes supresores y protooncogenes. Vía estimuladora e inhibitoria.
- Modelo de inactivación de Knudson.
- Regulación de la expresión génica. ARNs no codificantes, splicing alternativo, metilación, mutaciones.
- Tumores esporádicos y familiares.

▪ Biomarcadores:

- P53
- Cáncer colorectal: K-ras.
- Cáncer de mama/ovario: Brca1/2
- Melanoma: p16.
- Leucemia mieloide crónica: t(9;22).
- Linfoma Burkitt: c-Myc.
- Otros: ki67, EGFR, HER2, RE, RP, PSA, CD20

o

2-Identificación de nuevos biomarcadores mediante tecnologías de análisis masivo de datos: microarrays (MamaPrint, Oncotype,etc) y next sequencing.

### Bloque 3

1-Marcadores tradicionales de las alteraciones cardiovasculares y renales. Bases fisiopatológicas. Limitaciones de sensibilidad y especificidad.

2-MicroRNAs y otros biomarcadores de la función cardiovascular y renal.

3-Kloto, FGF23 y fosfato como biomarcadores de daño renal y cardiovascular.

4-Biomarcadores de estrés oxidativo. Evaluación de la disfunción cardiovascular



y renal provocada por estrés oxidativo. Estrés oxidativo y cáncer.

5-Biomarcadores urinarios de daño renal. Características del biomarcador urinario ideal. Clasificación. Ventajas e inconvenientes frente a marcadores tradicionales.

6-Enzimas urinarias. Significado fisiopatológico. Metodologías utilizadas para su cuantificación.

7-Utilización del sistema renina-angiotensina y las enzimas proteolíticas como fuente de biomarcadores en distintas patologías. Los enzimas del SRA como biomarcadores urinarios en la detección precoz del daño renal agudo, la enfermedad renal crónica y la fibrosis. Modelos experimentales.

8-Urinómica. La fracción celular y los exosomas urinarios como fuentes de biomarcadores. Excreción de microRNAs en orina como marcadores de patologías extrarrenales.

#### Bloque 4

- 1- Biomarcadores moleculares de Neurodegeneración: clasificación.
- 2- Biomarcadores premotores y bioquímicos en la Enfermedad de Parkinson
- 3- Identificación de factores de riesgo genéticos en la Enfermedad de Parkinson.

## PRÁCTICO

## BIBLIOGRAFÍA

### BIBLIOGRAFÍA FUNDAMENTAL

#### Bloque 1

[Lottspeich F](#), [Kellermann J](#), [Keidel EM](#). Molecular biology tools: proteomics techniques in biomarker discovery. [Scand J Clin Lab Invest Suppl](#). 2010;242:19–22. doi: 10.3109/00365513.2010.493359.

Vathany Kulasingam and Eleftherios P Diamandis. Strategies for discovering novel cancer



biomarkers through utilization of emerging technologies. *Nature Clinical Practice Oncology* (2008) 5, 588–599 doi:10.1038/ncponc1187

Juan A Marchal; Gabriel J Lopez; Macarena Peran; Ana Comino; Juan R Delgado; Javier A García García; Veronica Conde; Fernando M Aranda; Carmen Rivas; Mariano Esteban; Maria A Garcia. The impact of PKR activation: from neurodegeneration to cancer. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 28 - 5, pp. 1965 - 2039. 05/2014. ISSN 1530-6860

Juan Antonio Marchal; Esther Carrasco; Alberto Ramirez; Gema Jiménez; Carmen Olmedo; Macarena Peran; Ahmad Agil; Ana Conejo García; Olga Cruz López; Joaquin María Campos; María Ángel García. Bozopinib, a novel small antitumor agent, induces PKR-mediated apoptosis and synergizes with IFN $\beta$  triggering apoptosis, autophagy and senescence. *Drug design, development and therapy*. 7, pp. 1301 - 1314. (Nueva Zelanda): 2013. ISSN 1177-8881

María Angel García; Esther Carrasco; Margarita Aguilera; Pablo Alvarez; Carmen Rivas; Joaquin María Campos; Jose Carlos Prados; Miguel Angel Calleja; Mariano Esteban; Juan Antonio Marchal; Antonia Aránega. The chemotherapeutic drug 5-fluorouracil promotes PKR-mediated apoptosis in a p53-independent manner in colon and breast cancer cells. *PloS One*. 6 - 8, pp. e23887. 2011. ISSN 1932-6203

Nadal R, Lorente JA, Rosell R, Serrano MJ. [Relevance of molecular characterization of circulating tumor cells in breast cancer in the era of targeted therapies](#). *Expert Rev Mol Diagn*. 2013 Apr;13(3):295-307.

Serrano MJ, Ortega FG, Alvarez-Cubero MJ, Nadal R, Sanchez-Rovira P, Salido M, Rodríguez M, García-Puche JL, Delgado-Rodríguez M, Solé F, García MA, Perán M, Rosell R, Marchal JA, Lorente JA. [EMT and EGFR in CTCs cytokeratin negative non-metastatic breast cancer](#). *Oncotarget*. 2014 Sep 15;5(17):7486-97.

Ortega FG, Lorente JA, Garcia Puche JL, Ruiz MP, Sanchez-Martin RM, de Miguel-Pérez D, Diaz-Mochon JJ, Serrano MJ. [miRNA in situ hybridization in circulating tumor cells--MishCTC](#). *Sci Rep*. 2015 Mar 17;5:9207.

[Dormant Circulating Tumor Cells In Prostate Cancer: Biological, Clinical And Therapeutic Implications](#).

Alvarez-Cubero MJ, Vázquez-Alonso F, Puche-Sanz I, Ortega FG, Martin-Prieto M, Garcia-Puche JL, Pascual-Geler M, Lorente JA, Cozar-Olmo JM, Serrano MJ. *Curr Drug Targets*. 2015 Mar 9.

## Bloque 2

1. Laura G. Pedraza-Fariña. Mechanisms of Oncogenic Cooperation in Cancer Initiation and Metastasis. *Yale J Biol Med*. 2006 Dec; 79(3-4): 95-103.
2. Knudson AG., Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1971;68(4):820-823.
3. Roshan Fatima, Vijay Suresh Akhade, Debosree Pal, and Satyanarayana MR. Long noncoding RNAs in development and cancer: potential biomarkers and therapeutic targets. *Mol Cell Ther*. 2015; 3: 5.



4. Marilena V Iorio and Carlo M Croce. MicroRNA dysregulation in cancer: diagnostics, monitoring and therapeutics. A comprehensive review. *EMBO Mol Med*. 2012 Mar; 4(3): 143–159.
5. Yannick Delpu, Pierre Cordelier William C. Cho, and Jérôme Torrisani. DNA Methylation and Cancer Diagnosis. *Int J Mol Sci*. 2013 Jul; 14(7): 15029–15058.
6. William A. Freed–Pastor and Carol Prives. Mutant p53: one name, many proteins  
*Genes Dev*. 2012 Jun 15; 26(12): 1268–1286.
7. Gemma Binefa, Francisco Rodríguez–Moranta, Àlex Teule, and Manuel Medina–Hayas. Colorectal cancer: From prevention to personalized medicine. *World J Gastroenterol*. 2014 Jun 14; 20(22): 6786–6808.
8. R Fernández–Ramires, X Solé, L De Cecco, G Llorca, A Cazorla, N Bonifaci, M J Garcia, T Caldés, I Blanco, M Gariboldi, M A Pierotti, M A Pujana,\* J Benítez, and A Osorio. Gene expression profiling integrated into network modelling reveals heterogeneity in the mechanisms of BRCA1 tumorigenesis. *Br J Cancer*. 2009 Oct 20; 101(8): 1469–1480.
9. Hensin Tsao, Lynda Chin, Levi A. Garraway, and David E. Fisher. Melanoma: from mutations to medicine. *Genes Dev*. 2012 Jun 1; 26(11): 1131–1155.
10. qbal J, Shen Y, Huang X, Liu Y, Wake L, Liu C, Deffenbacher K, Lachel CM, Wang C, Rohr J, Guo S, Smith LM, Wright G, Bhagavathi S, Dybkaer K, Fu K, Greiner TC, Vose JM, Jaffe E, Rimsza L, Rosenwald A, Ott G, Delabie J, Campo E, Braziel RM, Cook JR, Tubbs RR, Armitage JO, Eisenburger DD, Staudt LM, Gascoyne RD, McKeithan TW, Chan WC. Global microRNA expression profiling uncovers molecular markers for classification and prognosis in aggressive B–cell lymphoma. *Blood*. 2015 Feb 12; 125(7): 1137–45.

### Bloque 3

Kina H–glundab; Hugh Salter. Molecular biomarkers of neurodegeneration. *Expert Review of Molecular Diagnostics* 2013; 13: 845–861.

Diane B. Miller, James P. O–Callaghan. Biomarkers of Parkinson–s disease: Present and future. *Metabolism. Clinical and Experimental* 2015; 64: S40–S46.

Brit Mollenhauer; Jing Zhang. Biochemical Pre–motor Biomarkers for Parkinson Disease. *Movement Disorders* 2012; 27 (5): 644–650.

Sushil Sharma, Carolyn Seungyoung Moona, Azza Khogalia, Ali Haidousa, Anthony Chabennea, Comfort Ojoa,

Miriana Jelebinkova, Yousef Kurdia, Manuchair Ebadi. Biomarkers in Parkinson–s disease (recent update). *Neurochemistry International* 2015; 63: 201–229.

Vincenzo Bonifati. Genetics of Parkinson's disease – state of the art, 2013. *Parkinsonism and Related Disorders* 2014; 20: S23–S28.

Suzanne Lesage, Alexis Brice. Parkinson–s disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors. *Hum Mol Genet* 2009; 18: R48–R59.



## BIBLIOGRAFÍA COMPLEMENTARIA

## ENLACES RECOMENDADOS

<http://mayoresearch.mayo.edu/center-for-individualized-medicine/biomarker-discovery-program.asp>

## METODOLOGÍA DOCENTE

- MD01 Lección magistral/expositiva
- MD02 Sesiones de discusión y seminarios
- MD04 Prácticas de laboratorio o clínicas
- MD05 Prácticas con aplicación informática
- MD07 Búsqueda y análisis de fuentes y documentos
- MD10 Acción tutorial
- MD14 Desarrollo de foros on-line de debate, de trabajo, de información, de consultas.
- MD15 Material audiovisual editado por el profesor (Presentaciones con audio, capturas de pantalla con video, grabación de clases, páginas web)
- MD16 Debate y seminarios mediante videoconferencias

## EVALUACIÓN (instrumentos de evaluación, criterios de evaluación y porcentaje sobre la calificación final)

### EVALUACIÓN ORDINARIA

El artículo 18 de la Normativa de Evaluación y Calificación de los Estudiantes de la Universidad de Granada establece que la convocatoria ordinaria estará basada preferentemente en la evaluación continua del estudiante, excepto para quienes se les haya reconocido el derecho a la evaluación única final.

E1: Pruebas, ejercicios y problemas, resueltos en clase o individualmente a lo largo del curso con un 30% de peso sobre la calificación final.

E2: Valoración final de informes, trabajos, proyectos, etc. (individual o en grupo) con un 50% de peso sobre la calificación final.



E4: Presentación y discusión de casos prácticos. Exposiciones con un 20% de peso sobre la calificación final.

### EVALUACIÓN EXTRAORDINARIA

El artículo 19 de la Normativa de Evaluación y Calificación de los Estudiantes de la Universidad de Granada establece que los estudiantes que no hayan superado la asignatura en la convocatoria ordinaria dispondrán de una convocatoria extraordinaria. A ella podrán concurrir todos los estudiantes, con independencia de haber seguido o no un proceso de evaluación continua. De esta forma, el estudiante que no haya realizado la evaluación continua tendrá la posibilidad de obtener el 100% de la calificación mediante la realización de una prueba y/o trabajo.

- Trabajo y exposición individual del mismo 100%

### EVALUACIÓN ÚNICA FINAL

El artículo 8 de la Normativa de Evaluación y Calificación de los Estudiantes de la Universidad de Granada establece que podrán acogerse a la evaluación única final, el estudiante que no pueda cumplir con el método de evaluación continua por causas justificadas.

Para acogerse a la evaluación única final, el estudiante, en las dos primeras semanas de impartición de la asignatura o en las dos semanas siguientes a su matriculación si ésta se ha producido con posterioridad al inicio de las clases o por causa sobrevenidas. Lo solicitará, a través del procedimiento electrónico, a la Coordinación del Máster, quien dará traslado al profesorado correspondiente, alegando y acreditando las razones que le asisten para no poder seguir el sistema de evaluación continua.

La evaluación en tal caso consistirá en:

- Trabajo y exposición individual del mismo 100%

### INFORMACIÓN ADICIONAL

Información de interés para estudiantado con discapacidad y/o Necesidades Específicas de Apoyo Educativo (NEAE): [Gestión de servicios y apoyos](https://ve.ugr.es/servicios/atencion-social/estudiantes-con-discapacidad) (<https://ve.ugr.es/servicios/atencion-social/estudiantes-con-discapacidad>).

