

Guía docente de la asignatura

Fecha de aprobación por la Comisión
Académica: 11/12/2024**Terapias Selectivas Frente a
Dianas Moleculares
(MB3/56/2/11)****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**Créditos**

4

Tipo

Obligatorio

**Tipo de
enseñanza**

Presencial

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

-Dianas moleculares implicados en el desarrollo de diversas enfermedades: rutas metabólicas, sistemas de regulación e implicaciones biológicas.

-Técnicas pioneras en el diseño y determinación de la eficacia de nuevos fármacos dirigidos frente a determinadas dianas moleculares: desarrollo del fármaco, interés comercial, estudios preclínicos e hitos necesarios para llegar a ensayo clínico.

-Fármacos selectivos usados actualmente en la práctica clínica hospitalaria: ejemplos concretos y experiencia médica.

-Fármacos selectivos que actualmente están en ensayo clínico: ejemplos concretos y experiencia médica.

-Terapias biológicas: como y cuando se aplican en diversas patologías y consecuencias clínicas.

COMPETENCIAS**PROGRAMA DE CONTENIDOS TEÓRICOS Y PRÁCTICOS**

TEÓRICO

Bloque 1

- 1.- La Química Farmacéutica como Ciencia Clave en el Desarrollo de Fármacos.
- 2.- La evolución desde el 5-Fluorouracilo hasta Derivados de Purina con Potente actividad Anti-Tumoral.
- 3.- La Colina Quinasa como Diana Anti-Tumoral: Ejemplo de un Diseño Racional para su Inhibición.
- 4.- El Sugerente Mundo de la Investigación Químico-Farmacéutica: Desarrollo de Fármacos Anti-Tumorales y Leishmanicidas

Bloque 2

- 1- Terapias dirigidas en oncología, fármacos en uso clínico y fármacos en ensayo clínico:

Antiangiogénicos

Tratamientos anti-HER: anti-EGFR (HER1) y anti HER2

Inhibidores Tirosin Kinasa (TKi)

TKI Multidiana con efecto antiangiogénico

Inhibidores m-TOR

Inmunoterapia dirigida: Anticuerpos anti CTL-4, Anti PD-1 y anti PDL1

Inhibidores BRAF mutacion V600E

Anti MEK1/MEK2

Nanotecnología

Bloque 3

- 1- Dianas moleculares implicados en el desarrollo de diversas enfermedades: rutas metabólicas, sistemas de regulación e implicaciones biológicas.

1.1- Diseño de estrategias para la búsqueda de nuevos fármacos antitumorales

1.2- Dianas moleculares en enfermedades neurodegenerativas: Diseño de estrategias para la búsqueda de

nuevos fármacos

1.3- Dianas terapéuticas en otras enfermedades

- 2- Técnicas pioneras en el diseño y determinación de la eficacia de nuevos fármacos dirigidos frente a determinadas dianas moleculares: desarrollo del fármaco, interés comercial, estudios preclínicos e hitos necesarios para llegar a ensayo clínico.

2.1- Técnicas en el desarrollo de un fármaco. "El camino de molécula a head"

2.2- Seguridad farmacológica, desarrollo de un fármaco. " El camino de head a fármaco"

Bloque 4

1- El sistema inmune como arma para luchar contra el cáncer

1.1- Sistema inmune y cáncer: bases de una relación conocida y demostrada

1.2- Mecanismos de escape frente al sistema inmune

1.3- Inmunoterapia antitumoral: posibilidades

1.4- Modelos preclínicos de cáncer para el estudio de tratamientos de inmunoterapia

1.5- Inmunoterapia antitumoral: aplicabilidad

- Tratamientos aplicados en la clínica a pacientes
 - ♦ Anticuerpos monoclonales
- Tratamientos actuales en fase de ensayos clínicos

2- Futuro de la inmunoterapia

2.1- "Immunocheckpoints"

2.2- "Immunodormancy": Una nueva etapa para combatir el cáncer

PRÁCTICO

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA FUNDAMENTAL

Bloque 1

1. (Q)SAR Studies to Design New Human Choline Kinase Inhibitors as Antiproliferative Drugs. J. M. Campos, R. M. Sánchez-Martín, A. Conejo-García, A. Entrena, M. A. Gallo, A. Espinosa. *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 1231-1248.
2. QSAR-derived choline kinase inhibitors: How rational can antiproliferative drug design be? J. Campos, M. C. Núñez, A. Conejo-García, R. M. Sánchez-Martín, R. Hernández-Alcoceba, A. Rodríguez-González, J. C. Lacal, M. A. Gallo, A. Espinosa. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 1095-1112.
3. La inhibición del enzima colina quinasa como una nueva terapia anti-proliferativa, *in* "Avances en oncología básica y aplicada". J. Campos, M. C. Núñez, Juan J. Díaz, Miguel A. Gallo, Antonio Espinosa. Universidad de Granada, 561-582, 2006, ISBN: 84-338-3907-1.
4. "Benzo-fused seven- and six-membered derivatives linked to pyrimidines or purines

- induce apoptosis of human metastatic breast cancer MCF-7 cells *in vitro*" in "Breast Cancer- Current and Alternative Therapeutic Modalities". (Editors: Esra Gunduz and Mehmet Gunduz). Joaquín M. Campos, María C. Núñez, Ana Conejo-García, Olga Cruz-López. InTech. Open Access Publisher. ISBN: 978-953-307-776-5, **2011**.
5. Design, Synthesis and Anticancer Activity against the MCF-7 Cell Line of Benzo-Fused 1,4-Dihetero Seven- and Six-Membered Tethered Pyrimidines and Purines. M. C. Núñez, M. Díaz-Gavilán, A. Conejo-García, O. Cruz-López, M. A. Gallo, A. Espinosa, J. M. Campos. *Curr. Med. Chem.* **2008**, *15*, 2614-2631.
 6. Olga Cruz-López, María C. Núñez, Ana Conejo-García, María Kimatrai, Joaquín M. Campos. Syntheses of 2,3-Dihydro-1,4-Benzodioxins and Bioisosteres as Structural Motifs for Biologically Active Compounds. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 869-887
 7. Olga Cruz-López, Ana Conejo-García, María C. Núñez, María Kimatrai, M. Eugenia García-Rubiño, Fátima Morales, Verónica Gómez-Pérez, Joaquín M. Campos. Novel Substituted Quinazolines for Potent EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors. *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 943-963.
 8. M. C. Núñez, M. E. García-Rubiño, A. Conejo-García, O. Cruz-López, M. Kimatrai, M. A. Gallo, A. Espinosa, J. M. Campos. Homochiral Drugs: a Demanding Tendency of the Pharmaceutical Industry. *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 2064-2074.

Bloque 2 y 3

1. Syed YY, McKeage K. Afibercept: A Review in Metastatic Colorectal Cancer. *Drugs*. 2015 Aug;75(12):1435-45
2. Kümler I1, Tuxen MK, Nielsen DL. A systematic review of dual targeting in HER2-positive breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 2014 Mar;40(2):259-70.
3. Feng QY, Wei Y, Chen JW, Chang WJ, Ye LC, Zhu DX, Xu JM. Anti-EGFR and anti-VEGF agents: important targeted therapies of colorectal liver metastases. *World J Gastroenterol*. 2014 Apr 21;20(15):4263-75
4. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, Heintges T, Lerchenmüller C, Kahl C, Seipelt G, Kullmann F, Stauch M, Scheithauer W, Hielscher J, Scholz M, Müller S, Link H, Niederle N, Rost A, Höffkes HG, Moehler M, Lindig RU, Modest DP, Rossius L, Kirchner T, Jung A, Stintzing S. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Sep;15(10):1065-75
5. Sotelo MJ, García-Paredes B, Aguado C, Sastre J, Díaz-Rubio E. Role of cetuximab in first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2014 Apr 21;20(15):4208-19.
6. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, Fasola G, Canon JL, Hecht JR, Yu H, Oliner KS, Go WY. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2014 Jul 20;32(21):2240-7
7. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocákova I, Ruff P, Błasińska-Morawiec M, Smakal M, Canon JL, Rother M, Oliner KS, Tian Y, Xu F, Sidhu R. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2014 Jul;25(7):1346-55
8. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, Falcon S, Cosgriff T, Harker WG, Srimuninnimit V, Pittman K,

- Sabbatini R, Rha SY, Flaig TW, Page R, Bavbek S, Beck JT, Patel P, Cheung FY, Yadav S, Schiff EM, Wang X, Niolat J, Sellami D, Anak O, Knox JJ. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 1;32(25):2765-72
9. Soria JC, Felip E, Cobo M, Lu S, Syrigos K, Lee KH, Göker E, Georgoulas V, Li W, Isla D, Guclu SZ, Morabito A, Min YJ, Ardizzoni A, Gadgeel SM, Wang B, Chand VK, Goss GD; LUX-Lung 8 Investigators. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Aug
10. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, Raben D, Baselga J, Spencer SA, Zhu J, et al: Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol*, 11:21-28.
11. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, Erfan J, Zabolotnyy D, Kienzer HR, Cupissol D, et al: Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008, 359:1116-1127
12. Yoshino T, Komatsu Y, Yamada Y, Yamazaki K, Tsuji A, Ura T, Grothey A, Van Cutsem E, Wagner A, Cihon F, Hamada Y, Ohtsu A. Randomized phase III trial of regorafenib in metastatic colorectal cancer: analysis of the CORRECT. Japanese and non-Japanese subpopulations. *Invest New Drugs*. 2015 Jun;33(3):740-50
13. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380:358
14. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 364:2507.
15. Ackerman A, Klein O, McDermott DF, et al. Outcomes of patients with metastatic melanoma treated with immunotherapy prior to or after BRAF inhibitors. *Cancer* 2014; 120:1695
16. Larkin J, Del Vecchio M, Ascierto PA, et al. Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutated metastatic melanoma: an open-label, multicentre, safety study. *Lancet Oncol* 2014; 15:436
17. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015; 372:30.
18. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371:1877.
19. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386:444
20. Goldstein D, El-Maraghi RH, Hammel P, Heinemann V, Kunzmann V, Sastre J, Scheithauer W, Siena S, Tabernero J, Teixeira L, Tortora G, Van Laethem JL, Young R, Penenberg DN, Lu B, Romano A, Von Hoff DD. nab-Paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial. *J Natl Cancer Inst*. 2015 Jan 31;107(2).
21. Hidalgo M, Plaza C, Musteanu M, Illei P, Brachmann CB, Heise C, Pierce DW, Lopez-

Casas PP, Menendez C, Tabernero J, Romano A, Wei X, Lopez-Rios F, Von Hoff DD. SPARC Expression Did Not Predict Efficacy of nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine or Gemcitabine Alone for Metastatic Pancreatic Cancer in an Exploratory Analysis of the Phase III MPACT Trial. Clin Cancer Res. 2015 Jul 13

Bloque 4

Tumor immunology and immunotherapy

Rees, Robert C. First edition. Oxford : Oxford University Press, 2014.

Romero I, Garrido C, Algarra I, Collado A, Garrido F, Garcia-Lora AM. T lymphocytes restrain spontaneous metastases in permanent dormancy. Cancer Res. 2014 Apr 1;74(7):1958-68.

Romero I, Garrido F, Garcia-Lora AM. Metastases in immune-mediated dormancy: a new opportunity for targeting cancer. Cancer Res. 2014 Dec 1;74(23):6750-7

Una serie de artículos en las revistas Nature Reviews Cancer y Nature Reviews Immunology, que abordan diferentes aspectos recientes de la inmunología tumoral e Inmunoterapia:

Tumour immunotherapy — leukocytes take up the fight

Gemma K. Alderton & Yvonne Bordon Nature Reviews Immunology **12**, 237 (2012) An introduction to the contents of the joint Focus on Tumour immunology & immunotherapy from Nature Reviews Cancer and Nature Reviews Immunology.

Immunotherapy: Combinations that work

Sarah Seton-Rogers. Nature Reviews Cancer **12**, 231 (2012). Two papers report preclinical data in support of combining targeted cancer therapies with immunostimulation mediated by CD137 activation

Tumour immunology: A close-range dual hit for tumour immunity

Olive Leavy. Nature Reviews Immunology **12**, 227 (2012). Engineering tumour cells to activate both TLRs and NLRs induces effective antitumour immunity.

Tumour immunogenicity: Editorial selection demystified

Darren J. Burgess. Nature Reviews Cancer **12**, 227 (2012). Two studies uncover details of the antigens and immune responses that are involved in the immunoeediting of tumours.

Tumour immunology: Suppressing tumorigenic inflammation

Gemma K. Alderton Nature Reviews Cancer **12**, 228 (2012). A paper uncovers a RAS–RAL GEF signalling pathway that activates AKT and RAL GTPases to promote survival and motility, and which is inhibited by the expression of the anti-inflammatory mediator TIPE2.

Tumour immunology: Dendritic cells witch

Sarah Seton-Rogers. Nature Reviews Cancer **12**, 230-231 (2012). Jose Conejo-Garcia and colleagues show that dendritic cells from mice in the early stages of ovarian tumorigenesis are immunocompetent and hinder tumour progression, but that they become immunosuppressive in advanced tumours and promote tumour progression.

T cell memory: Skin-deep memory

Lucy Bird *Nature Reviews Immunology* **12**, 227 (2012) Skin-resident effector memory CD8+ T cells provide long-lasting immunoprotection in the skin.

The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy

Drew M. Pardoll. *Nature Reviews Cancer* **12**, 252-264 (2012). Immune check points refer to the plethora of inhibitory pathways that are crucial to maintaining self-tolerance. Tumour cells induce immune checkpoints to evade immunosurveillance. This Review discusses the progress in targeting immune checkpoints, the considerations for combinatorial therapy and the potential for additional immune-checkpoint targets.

Combining immunotherapy and targeted therapies in cancer treatment

Matthew Vanneman & Glenn Dranoff Nature Reviews Cancer **12**, 237-251 (2012)

Targeted therapies can be used to successfully treat cancer patients, but what are their mechanisms of action? This Review discusses how targeted therapies modulate the immune system and how they can be rationally combined with immunotherapies.

Targeting natural killer cells and natural killer T cells in cancer

Eric Vivier, Sophie Ugolini, Didier Blaise, Christian Chabannon & Laurent Brossay Nature Reviews Immunology **12**, 239-252 (2012)

In this Review article, the authors describe the mechanisms by which natural killer cells and natural killer T cells can promote tumour cell elimination. Furthermore, they discuss the new therapies that are being used to boost the antitumour properties of these cells in the clinic.

Coordinated regulation of myeloid cells by tumours

Dmitry I. Gabrilovich, Suzanne Ostrand-Rosenberg & Vincenzo Bronte Nature Reviews Immunology **12**, 253-268 (2012)

Here, the authors discuss how the immune activities of myeloid cells, such as macrophages and dendritic cells, are affected by the immunosuppressive tumour environment. They propose that tumours can evade the immune system by promoting aberrant differentiation and function of the entire myeloid system.

Adoptive immunotherapy for cancer: harnessing the T cell response

Nicholas P. Restifo, Mark E. Dudley & Steven A. Rosenberg Nature Reviews Immunology **12**, 269-281 (2012)

This article discusses how T cells promote antitumour immunity in patients with cancer. In certain cancer types, T cell populations that are isolated from tumours and expanded *in vitro* can promote cancer regression when re-infused into patients. The authors explain the pros and cons of this type of immunotherapy.

Cancer immunotherapy via dendritic cells

Karolina Palucka & Jacques Banchereau Nature Reviews Cancer **12**, 265-277 (2012)

Dendritic cells have far-reaching and important effects on the activation of the immune response; thus, they are used to vaccinate patients with cancer to induce long-term anti-tumour immunity. This Review discusses what we know — and need to know — about dendritic cells to improve how they are used therapeutically.

Antibody therapy of cancer

Andrew M. Scott, Jedd D. Wolchok & Lloyd J. Old Nature Reviews Cancer 12, 278-287 (2012)

The development of therapeutic antibodies requires a substantial understanding of cancer serology, protein-engineering techniques, mechanisms of action and resistance, and the interplay between the immune system and cancer cells. This Review outlines the fundamental strategies required to develop antibody therapies for cancer patients.

Unmasking the immunerecognition of prostate cancer with CTLA4 blockade

Serena S. Kwek, Edward Cha & Lawrence Fong Nature Reviews Cancer 12, 289-297 (2012)

Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA4) represents a crucial immune checkpoint, the blockade of which can potentiate anti-tumour immunity. This treatment in patients with advanced prostate cancer may provide insights into the targets that the immune system recognizes to drive tumour regression.

The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome

Wolf Herman Fridman, Franck Pagès, Catherine Sautès-Fridman & Jérôme Galon Nature Reviews Cancer 12, 298-306 (2012)

The infiltration of various types of immune cells is common to most tumour microenvironments. As discussed in this Opinion article, the pattern of immune cell infiltration varies between cancer type and individual tumours of the same type, and this pattern can be used to indicate prognosis and response to therapy.

The determinants of tumour immunogenicity

Thomas Blankenstein, Pierre G. Coulie, Eli Gilboa & Elizabeth M. Jaffee Nature Reviews Cancer 12, 307-313 (2012)

Four leading tumour immunologists provide their opinions on the determinants of immunogenicity and how we might therapeutically improve tumour immunogenicity in the future.

BIBLIOGRAFÍA COMPLEMENTARIA

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.

- Pruebas, ejercicios y problemas, resueltos en clase o individualmente a lo largo del curso con un 30% de peso sobre la calificación final.
- Valoración final de informes, trabajos, proyectos, etc. (individual o en grupo) con un 50% de peso sobre la calificación final.
- 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>).