

## **Guía Docente**

### **Herramientas tecnológicas para el diagnóstico y tratamiento de patologías humanas**

#### **FICHA IDENTIFICATIVA**

##### **Datos de la asignatura**

Nombre: Herramientas tecnológicas para el diagnóstico y tratamiento de patologías humanas

Ciclo: Máster

Curso académico: 2017-2018

##### **Titulación**

Titulación: 2137 – M. U. en Investigación Biomédica

Centro: Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF)

Curso: 1

Período: Anual

##### **Coordinación**

Nombre: Vicente Felipo y Carmen Espinós

#### **RESUMEN**

La asignatura tiene como objetivo que el estudiante conozca y emplee métodos y técnicas que se utilizan actualmente en la investigación relacionada con el avance en el diagnóstico molecular y desarrollo de terapias para enfermedades humanas, tanto mendelianas como complejas. Está compuesta por los siguientes bloques:

1. Fármacos y biomarcadores
2. Terapia celular, bases y aplicaciones
3. Diagnóstico de enfermedades genéticas
4. Biología molecular del cáncer
5. Patologías neuropsiquiátricas: encefalopatía hepática
6. Bioestadística
7. Bioinformática

#### **CONOCIMIENTO PREVIOS**

Relación con otras asignaturas de la misma titulación: No se han especificado restricciones de matrícula con otras asignaturas de plan de estudios

Otros tipos de requisitos: No se han especificado restricciones de matrícula con otras asignaturas del plan de estudios.

## **COMPETENCIAS**

### **2137 - M.U. en Investigación Biomédica**

- Que los/las 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.
- Que los/las 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.
- Que los/las 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.
- Que los/las estudiantes posean las habilidades de aprendizaje que les permitan continuar estudiando de un modo que habrá de ser en gran medida autodirigido o autónomo
- Poseer y comprender conocimientos que aporten una base u oportunidad de ser originales en el desarrollo y/o aplicación de ideas, a menudo en un contexto de investigación.

## **RESULTADOS DEL APRENDIZAJE**

- Conocer las diferentes fases del proceso de desarrollo preclínico de un fármaco.
- Conocer la metodología aplicable para el desarrollo de un proyecto de investigación en descubrimiento de fármacos.
- Conocer la nanomedicina como disciplina, su aplicación en el campo del desarrollo de fármacos y aspectos concretos de su regulación.
- Conocer qué es un biofármaco y aspectos específicos de su diseño, desarrollo y regulatoria legal.
- Conocer los mecanismos de muerte celular y su importancia como proceso diana para la industria farmacéutica.
- Nociones básicas de modelos celulares y animales para el desarrollo de fármacos, así como sus principales aspectos éticos.
- Conocer qué son los exosomas y su posible aplicación médica como marcadores de enfermedades.
- Conocer las bases de la metabolómica como herramienta en biomedicina.
- Nociones básicas de CRISPR como herramienta en medicina: primeros ensayos clínicos. Consideraciones éticas.
- Nociones básicas en la investigación con células madre. Conocer las posibles aplicaciones en terapias de reemplazo celular para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso y consideraciones éticas asociadas.
- Conocer las diferentes herencias posibles de enfermedades mendelianas y la interpretación de árboles genealógicos.
- Conocer el manejo de bases de datos de mutaciones y de herramientas in silico para su aplicación en la interpretación de variantes.
- Conocer las principales alteraciones celulares y moleculares asociadas con el desarrollo del cáncer
- Introducción a la investigación en cáncer.
- Identificar dianas para la intervención terapéutica en cáncer.
- Identificar los principales mecanismos de resistencia de la célula cancerosa frente a terapias antitumorales

- Analizar el deterioro cognitivo y motor en modelos animales mediante tests.
- Analizar alteraciones en la neurotransmisión mediante microdiálisis cerebral in vivo y experimentos ex vivo; analizar neurotransmisores, expresión en membrana de sus receptores y transportadores y analizar vías de señalización asociadas.
- Analizar neuroinflamación, activación de microglía y astrocitos y expresión de citocinas.
- Conocer la utilidad de la metabolómica para encontrar biomarcadores de patologías neurológicas.
- Saber elegir la metodología estadística apropiada para analizar un conjunto de datos y aplicarla mediante el uso del lenguaje de programación libre R.
- Interpretar los resultados obtenidos en el análisis estadístico para poder tomar las decisiones adecuadas a partir de ellos, así como saber exponer dichos resultados en informes, publicaciones científicas, presentaciones, etc.
- Saber procesar y analizar datos ómicos mediante el uso del lenguaje de programación libre R.
- Interpretar los resultados obtenidos en el análisis bioinformático para poder tomar las decisiones adecuadas a partir de ellos, así como saber exponer dichos resultados en informes, publicaciones científicas, presentaciones, etc.

## **DESCRIPCIÓN DE CONTENIDOS**

### **1. Fármacos y biomarcadores**

- 1.1. Química médica: desarrollo pre-clínico de un fármaco.
- 1.2. La nanomedicina en investigación y práctica médica.
- 1.3. Biofármacos: diseño, desarrollo y aspectos legales.
- 1.4. Mecanismos de muerte celular y su modulación farmacológica. Práctica asociada.
- 1.5. Modelos celulares para la investigación biomédica.
- 1.6. Modelos de experimentación animal en desarrollo de fármacos.
- 1.7. Comunicación intercelular por exosomas y su uso como biomarcadores. Práctica asociada.
- 1.8. La caracterización de perfiles metabolómicos como herramienta en biomedicina. Práctica asociada.

### **2. Terapia celular, bases y aplicaciones**

- 2.1. La metodología CRISPR (edición génica) como terapia de futuro.
- 2.2. Células madre pluripotentes: fundamentos y tipos.
- 2.3. Células iPS como herramienta para estudiar enfermedades.
- 2.4. Aplicaciones terapéuticas de las células madre. Ensayos clínicos.
- 2.5. Legislación y Bioética de las células madre.
- 2.6. Terapia Celular en patologías del sistema nervioso.
- 2.7. Demostración práctica: cultivo de células pluripotentes y diferenciación hacia células específicas.

### **3. Diagnóstico de enfermedades genéticas**

- 3.1. Aproximaciones para el descubrimiento de nuevos genes asociados a enfermedades mendelianas.
- 3.2. Metodología de última generación aplicada al diagnóstico genético.
- 3.3. Taller de genealogías.
- 3.4. Base de datos para la anotación e interpretación de variantes genómicas.

### **4. Biología molecular de cáncer**

- 4.1. Aspectos generales del cáncer. Oncología molecular y medicina personalizada.
- 4.2. Oncogenes, proto-oncogenes y genes supresores de tumores.
- 4.3. Receptores de factores de crecimiento y antígenos de superficie como dianas terapéuticas contra el cáncer.
- 4.4. Rutas de señalización celular en el desarrollo y tratamiento del cáncer.
- 4.5. Biología de las células madre de cáncer y desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

### **5. Patologías neuropsiquiátricas: encefalopatía hepática**

- 5.1. Encefalopatía hepática.
- 5.2. Modelos animales para estudiar las bases moleculares de enfermedades neurológicas: encefalopatía hepática
- 5.3. Alteraciones de la neurotransmisión y neuroinflamación en Encefalopatía Hepática. Implicaciones terapéuticas.
- 5.4. Estudios in vivo en modelos animales: estudios de comportamiento (memoria y aprendizaje; actividad y coordinación motoras)
- 5.5. Análisis de neurotransmisión por microdiálisis cerebral in vivo.
- 5.6. Estudio ex vivo en cortes de cerebro: modulación de la neurotransmisión.
- 5.7. Análisis de factores inflamatorios por inmunohistoquímica. Cuantificación de la neuroinflamación.
- 5.8. Aplicaciones de la cromatografía líquida y espectrometría de masas (LC-MS) para estudiar alteraciones de la neurotransmisión y búsqueda de biomarcadores por metabolómica.

### **6. Bioestadística**

- 6.1. Introducción al software libre R y RStudio.
- 6.2. Estadística descriptiva: Univariante y Multivariante (PCA, clustering).
- 6.3. Diseño de experimentos.
- 6.4. Contrastes de hipótesis: Paramétricos y no paramétricos.
- 6.5. Análisis de la varianza.
- 6.6. Modelos de regresión: lineales y lineales generalizados.

## 7. Bioinformática

- 7.1. Introducción a la transcriptómica y a las tecnologías de alto rendimiento.
- 7.2. Exploración y pre-proceso de datos de expresión.
- 7.3. Expresión diferencial.
- 7.4. Enriquecimiento funcional.
- 7.5. Integración de datos de expresión con variables clínicas.

### VOLUMEN DE TRABAJO: actividades presenciales

| Actividad                |    |
|--------------------------|----|
| Clases de Teoría         | 26 |
| Prácticas en laboratorio | 40 |

Las clases se imparten en el Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), calle Eduardo Primo Yúfera nº 3, 46012 Valencia.

El horario es de 16:00 h a 19:00 h o 20:00 h, según duración de la clase.

Las clases se imparten durante 21 días, de martes a jueves (del 10 de abril al 24 de mayo de 2018), además del lunes 14 de mayo (exceptuando 1 de mayo, día festivo).

### METODOLOGÍA DOCENTE

- Clases teóricas de lección magistral participativa.
- Clases prácticas de laboratorio. Incluyen seminarios introductorios, realización de las prácticas con el seguimiento y apoyo del profesor.
- Clases prácticas en laboratorio informático, en las que se introducirán brevemente las metodologías a estudiar y se desarrollarán ejemplos prácticos.
- Conferencias de expertos en las materias.
- Tutorías presenciales y electrónicas con los profesores.

### REFERENCIAS

[http://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab\\_animals/](http://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/)

Aguilar-Gallardo C, Póo ME, Gómez E et al.: Derivation, Characterization, Differentiation and Registration of Seven Human Embryonic Stem Cell Lines (VAL-3, -4, -5, -6M, -7, -8, and -9) on Human Feeder. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2010, 46(3):317-26.

Beckonert O, Keun HC, Ebbels TM, Bundy J, Holmes E, Lindon JC, Nicholson JK. Metabolic profiling, metabolomic and metabonomic procedures for NMR spectroscopy of urine, plasma, serum and tissue extracts. *Nat Protoc*. 2007;2(11):2692-703.

Cabrera-Pastor A, Hernandez-Rabaza V, Taoro-Gonzalez L, Balzano T, Llansola M, Felipo V. (2016) In vivo administration of extracellular cGMP normalizes TNF- $\alpha$  and membrane

expression of AMPA receptors in hippocampus and spatial reference memory but not IL-1 $\beta$ , NMDA receptors in membrane and working memory in hyperammonemic rats. *Brain, Behavior, and Immunity*. 57, 360-370.

Carrie J. Lovitt, Todd B. Shelper, and Vicky M. Avery. *Advanced Cell Culture Techniques for Cancer Drug Discovery*. Biology (Basel). 2014 Jun; 3(2): 345–367.

Conesa, Madrigal, Tarazona, Gomez-Cabrero, Cervera, McPherson, Wojciech Szczesniak, Gaffney, Elo, Zhang, Mortazavi. A survey of best practices for RNA-seq data analysis. *Genome Biology*, 2016; 26;17:13.

Dadsetan, S., Balzano, T., Forteza, J., Agusti, A., Cabrera-Pastor, A., Taoro-Gonzalez, L., Hernandez-Rabaza, V., Gomez-Gimenez, B., ElMlili, N., Llansola, M. and Felipo, V. (2016) 'Infliximab reduces peripheral inflammation, neuroinflammation, and extracellular GABA in the cerebellum and improves learning and motor coordination in rats with hepatic encephalopathy', *J Neuroinflammation*, 13(1), pp. 245.

Denayer T, Stöhr T, Van Roy M. *New Horizons in Translational Medicine*. Animal models in translational medicine: Validation and prediction. 2014; 2: 5-11.

Doudna JA, Charpentier E. Genome editing. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science* 2014; 346(6213):1258096.

Drăghici S. *Statistics and Data Analysis for Microarrays Using R and Bioconductor*. Chapman & Hall /CRC Mathematical and Computational Biology.

Duncan R, Gaspar R. Nanomedicine(s) under the microscope *Mol. Pharm.* 2011; 8:2101-41.

Duncan R, Vicent MJ. Polymer therapeutics-prospects for 21st century: the end of the beginning. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2013;65(1):60-70.

Felipo V. 'Hepatic encephalopathy: effects of liver failure on brain function'. *Nat. Rev. Neurosci.* 2013; 14(12): 851-8.

Galán A, Simón C. *Modelo de Investigación Básica con Células Madre Embrionarias*. En: *Investigación Biomédica en España. Aspectos Bioéticos, Jurídicos y Científicos*. Colección de Bioética y Derecho Sanitario (ed). Fundación Salud 2000; 2008:113-48.

Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144:646-674. Review.

Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, Hauer M, Doudna JA, Charpentier E. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science* 2012;337(6096):816-21.

Korpelainen, Tuimala, Somervuo, Huss, Wong. *RNA-seq Data Analysis: A Practical Approach*. Chapman & Hall /CRC Mathematical and Computational Biology.

Kowal J, Arras G, Colombo M, et al. Proteomic comparison defines novel markers to characterize heterogeneous populations of extracellular vesicle subtypes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2016; 113(8):E968-77.

Murray Logan. *Biostatistical Design and Analysis Using R. A Practical Guide*. Wiley-Blackwell.

Nicholson DW. From bench to clinic with apoptosis-based therapeutic agents. *Nature*. 2000 October 407: 810-816.

Nino-Pariente A, Nebot VJ, Vicent MJ. Relevant Physicochemical Descriptors of “Soft Nanomedicines” to Bypass Biological Barriers. *Curr. Pharm. Des.* 2016; 22: 1274-91.

Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson and Thompson. *Genetics in Medicine*. Elsevier, 2016.

Patrick GL. *An Introduction to Medicinal Chemistry*. Oxford University Press, 2001. ISBN: 0198505337, 9780198505334.

Phelan K, May KM. Basic techniques in mammalian cell tissue culture. *Curr Protoc Cell Biol.* 2015; 66:1.1.1-22.

Quinn GP, Keough MJ. *Experimental Design and Data Analysis for Biologists*. Cambridge University Press.

Ramautar R, Berger R, van der Greef J, Hankemeier T. Human metabolomics: strategies to understand biology. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2013 ;17:841-6.

Record M, Carayon K, Poirot M, Silvente-Poirot S. Exosomes as new vesicular lipid transporters involved in cell-cell communication and various pathophysiology. *Biochim Biophys Acta.* 2014 Jan;1841(1):108-20.

Sekhon BS. Biopharmaceuticals: an overview. *Thai J. Pharm. Sci.* 2010 34: 1-19.

Weinberg RA. *The Biology of Cancer*, 2nd Edition. Garland Science, 2013

Zagorodko O, Arroyo-Crespo JJ, Nebot VJ, Vicent MJ. Polypeptide-Based Conjugates as Therapeutics: Opportunities and Challenges. *Macromol. Biosci.* 2017; 17(1): doi: 10.1002/mabi.201600316