

Curso Superior Universitario en Biomarcadores Oncológicos”

Plataforma de Oncología
Hospital Quirónsalud Torrevieja

Índice

| | |
|---|-----------|
| Introducción..... | 3 |
| Curso Superior Universitario en Biomarcadores Oncológicos” | 4 |
| Breve descripción general | 4 |
| Objetivo general | 5 |
| Áreas de aprendizaje | 5 |
| Metodología | 5 |
| Sistema de evaluación..... | 6 |
| Selección de alumnos | 6 |
| Matricula..... | 6 |
| Anexo I. Inmunología clínica e inmunoterapia del cáncer | 7 |
| Anexo II. Anatomía Patológica..... | 12 |
| Anexo III. Farmacoterapia Personalizada..... | 15 |
| Anexo IV. Genómica y Transcriptómica | 20 |

Introducción

La Plataforma de Oncología del Hospital Quirónsalud Torrevieja es un grupo de investigación en oncología multidisciplinar que está vinculado al Vicerrectorado de Investigación de la UCAM. Ambas entidades están colaborando para desarrollar un programa de investigación traslacional que fomente y mejore la investigación y desarrollo de proyectos en salud, concretamente en el área de oncología. El proyecto propuesto por ambas entidades es un **“Curso Superior Universitario en Biomarcadores Oncológicos”**.

“Curso Superior Universitario en Biomarcadores Oncológicos”

Áreas de aprendizaje: **Inmunología Clínica e Inmunoterapia del Cáncer; Anatomía Patológica; Farmacoterapia personalizada; Genómica y Transcriptómica.**

Carácter: **Presencial.**

Nº de créditos: **15 ECTS.**

Unidad Temporal: **Trimestral.**

Alumnos: **2 / trimestre**

Dirigido: **Licenciados o Graduados y Especialistas en Ciencias de la Salud.**

Responsables: **Dr. Juan José Mata Molanes** (juan.mata@quironsalud.es), **Dr. José Ortega Ramirez** (jose.ortegar@quironsalud.es), **Dra. Ana Catalán Latorre** (ana.catalan@quironsalud.es), **Dr. Ramón González Manzano** (ramón.manzano@quironsalud.es) y **Dra. Elena M^a Martínez Navarro** (elena1.martinez@quironsalud.es).

Coordinador del programa: **Dr. Juan José Mata Molanes.**

Breve descripción general

La Plataforma de Oncología es la unidad interdisciplinaria del cáncer del Hospital Quirónsalud Torrevieja. Esta Plataforma ha apostado desde su creación por un abordaje multidisciplinar del paciente oncológico que garantice la mejor estrategia terapéutica a desarrollar desde un punto de vista clínico.

La Plataforma de Oncología la integran especialistas de distintas áreas asistenciales como Oncología Médica, Oncología Radioterápica, Cirugía Oncológica, Psicooncología, Medicina Nuclear y Radiofísica, **Inmunología y Terapia Celular, Anatomía Patológica Molecular, Unidad de Consejo Genético, Unidad de Farmacoterapia Personalizada y Genética Molecular y Genómica.**

La intercolaboración entre las diferentes áreas de laboratorio clínico, asociadas a la Plataforma de Oncología, ofrece una valiosa información personalizada del tumor del paciente. Las muestras derivadas a estas áreas tienen como objeto la realización de diferentes estudios para el diagnóstico, pronóstico, seguimiento y tratamiento, como son, el análisis morfológico e histológico de los tejidos, análisis de marcadores en la superficie celular (inmunohistoquímica y citometría de flujo), detección de alteraciones moleculares, predicción de la eficacia de agentes antineoplásicos, monitorización y optimización de niveles posológicos de fármacos antitumorales, etc.

Todos estos estudios están integrados en diferentes proyectos interdisciplinares y programas asistenciales avanzados de la Plataforma de Oncología con el fin de proporcionar un plan de tratamiento y seguimiento personalizado del paciente oncológico basado en las preferencias personales y las características de cada tumor.

Objetivo general

Realizar una **estancia de 3 meses en los laboratorios de oncología clínica del Hospital Quirónsalud Torre Vieja**, con el propósito de conocer los diferentes métodos y técnicas realizadas en los mismos y, analizar, interpretar y valorar correctamente, en el contexto clínico del paciente, los resultados obtenidos en los estudios personalizados.

Áreas de aprendizaje

- **Inmunología e Inmunoterapia Celular**
- **Anatomía Patológica Molecular**
- **Unidad de Genética Molecular y Genómica**
- **Unidad de Farmacoterapia Personalizada**

En los anexos I-IV se detalla el programa de enseñanza práctica, objetivos y competencias para cada área de aprendizaje.

Metodología

La persona responsable de cada área de aprendizaje desarrollará un programa de estancia acorde con la actividad realizada en el laboratorio en el momento de la rotación. En primer lugar, el alumno realizará una estancia semanal en cada una de las áreas de laboratorio. Una vez superada esta fase inicial, el alumno iniciará un proyecto de investigación de 2 meses de duración en alguna de estas áreas.

Una vez completado el curso, el alumno tendrá la posibilidad de continuar y colaborar a distancia con el trabajo desarrollado durante la estancia (ej. análisis de estadístico de datos) con el objetivo de participar en una publicación científica.

A continuación se detalla el periodo de estancia para cada área de aprendizaje:

| Área de aprendizaje | Semanas |
|---|---------|
| Inmunología clínica e Inmunoterapia | 1 |
| Anatomía Patológica | 1 |
| Farmacocinética | 1 |
| Genómica y Transcriptómica | 1 |
| Área de especialización (proyecto de investigación) | 8 |

| |
|-------|
| TOTAL |
|-------|

| |
|----|
| 12 |
|----|

Sistema de evaluación

El alumno realizará un trabajo o informe donde se refleje la actividad práctica desarrollada en cada área de trabajo.

El profesor asociado a cada área realizará una evaluación del alumno donde se refleje las competencias adquiridas por los mismos.

El profesor coordinador del programa realizará un informe final del alumno donde se refleje la evaluación global de los mismos.

Selección de alumnos

Con suficiente antelación al inicio del Título, se publicará una convocatoria abierta para la inscripción al mismo.

Los alumnos interesados en el Título enviarán su CVN actualizado y otros méritos propios que se consideren apropiados a la dirección de correo facilitada por la UCAM.

Una vez finalizado el plazo de inscripción, el coordinador del programa y la Vicerrectora de Investigación de la UCAM se encargarán de evaluar y seleccionar a los alumnos candidatos en base a sus méritos.

Matricula

En el título serán admitidos y matriculados un máximo de 6 alumnos por año.

Los gastos de formalización de la matrícula ascenderán a 1.000 euros por alumno.

Los alumnos seleccionados recibirán una beca del Hospital Quirónsalud Torrevieja para la formalización de la matrícula. Esta beca no incluye los gastos relativos a desplazamientos y dietas.

Anexo I. Inmunología clínica e inmunoterapia del cáncer

Profesor: Dr. Juan José Mata Molanes

Breve descripción

El laboratorio de Inmunología del Hospital Quirónsalud Torrevieja está enfocado tanto al diagnóstico de diferentes tipos de patologías como al tratamiento de pacientes oncológicos. Su actividad clínica se puede dividir en 3 secciones:

1. Diagnóstico y seguimiento de neoplasias hematológicas mediante la técnica de citometría de flujo.
2. Tratamiento de los pacientes oncológicos mediante inmunoterapia adoptiva.
3. Valoración de la respuesta funcional inmunitaria en los pacientes que reciben un tratamiento inmunoterapéutico.

El laboratorio de Inmunología dispone en sus instalaciones de un área de citometría de flujo orientado, principalmente, al diagnóstico y seguimiento de neoplasias hematológicas, y a la inmunomonitorización de pacientes con diversas patologías (VIH, enfermedades autoinmunes, inmunodeficiencias, etc). El objetivo de la técnica de citometría de flujo es la caracterización de las diferentes subpoblaciones linfocitarias presentes en la sangre del paciente como indicadores del estado inmunológico, o bien el diagnóstico y seguimiento de poblaciones aberrantes resultado de una patología hematológica igualmente en sangre, en médula ósea, ganglio linfático, líquido cefalorraquídeo u otras muestras biológicas. Esta técnica también permite realizar un estudio de enfermedad mínima residual en las diferentes neoplasias hematológicas.

Este laboratorio se encuentra integrado en una plataforma multidisciplinar destinada al diagnóstico y tratamiento de pacientes oncológicos. Por tanto, los programas especiales desarrollados se centran fundamentalmente en estas dos áreas. Los tratamientos inmunoterapéuticos se administran como tratamientos complementarios a otras terapias convencionales en pacientes oncológicos, por lo que es en el entorno multidisciplinar donde se indican qué pacientes y cuándo se integran en el programa de inmunoterapia, así como el momento de la administración. Estos medicamentos de terapia avanzada son elaborados en la Unidades de Producción Celular o Salas Blancas cumpliendo con la legislación vigente. Actualmente, en el servicio de Inmunoterapia se elaboran vacunas con células dendríticas autólogas pulsadas con péptidos tumorales para tratamiento de pacientes con cáncer de próstata, melanoma, cáncer de mama HER2+ y otras neoplasias. También se está trabajando en el desarrollo de nuevos ensayos clínicos relacionados con la inmunoterapia del cáncer.

Por último, se realizan diversas determinaciones que tienen como objetivo caracterizar funcionalmente la respuesta inmunitaria en pacientes oncológicos que reciben un tratamiento inmunoterapéutico, así como el estudio de biomarcadores de respuesta a los tratamientos inmuno-oncológicos.

Objetivos:

1. Conocer los diferentes métodos de procesamiento de muestras biológicas, y las técnicas y manejo de equipos para el análisis de muestras mediante citometría de flujo.
2. Conocer el sistema de análisis e interpretación de los resultados de la citometría de flujo para las diferentes enfermedades hematológicas.
3. Conocer las técnicas de monitorización de la respuesta inmunológica.
4. Interpretar los resultados de la respuesta inmune en pacientes que reciben un tratamiento inmuno-oncológico.
5. Conocer la normativa vigente para la fabricación de medicamentos de terapias avanzadas en Sala Blanca.
6. Conocer los procedimientos de fabricación empleados en inmunoterapia celular adoptiva (por ejemplo, vacunas de células dendríticas).
7. Conocer los diferentes tipos de inmunoterapia del cáncer y sus aplicaciones.
8. Conocer los mecanismos y efectos inmunológicos de agentes biológicos (por ejemplo, anticuerpos monoclonales) en pacientes oncológicos.
9. Conocer la estimulación inmune inespecífica crónica (por ejemplo, esquema de Recchia) en pacientes oncológicos.
10. Conocer los ensayos clínicos en desarrollo para inmunoterapia del cáncer.

Competencias de aprendizaje:

1. Ser capaces de realizar y analizar los estudios de citometría de flujo en pacientes con enfermedades hematológicas.
2. Ser capaces de realizar y analizar las determinaciones de monitorización de la respuesta inmunológica, y de interpretar el significado clínico de dicha respuesta en el paciente oncológico.
3. Ser capaces de aplicar la normativa vigente para la fabricación de medicamentos de terapias avanzadas y de realizar los procedimientos de elaboración de vacunas celulares antitumorales.

4. Ser capaces de realizar una valoración y aplicación clínica de los diferentes tipos de tratamiento inmunológico y vacunas del cáncer.
5. Ser capaces de diseñar y organizar protocolos en avances diagnósticos y terapéuticos de inmuno-oncología multidisciplinar, colaborando con otros profesionales y aplicando el pensamiento crítico, lógico y creativo del método científico, comprendiendo las limitaciones y proyectando de forma real y objetiva su realización.
6. Conocer y respetar los códigos éticos, deontológicos y jurídicos del ámbito científico y profesional, así como ser capaz de gestionar y resolver los conflictos de intereses derivados de un trabajo multidisciplinar y del uso de desarrollos avanzados.

Programa de enseñanza práctica

Objetivo 1. Estudio de neoplasias hematológicas mediante citometría de flujo.

- 1.1. Manejo de muestras biológicas.
- 1.2. Realización de técnicas de citometría y manejo de equipos.
- 1.3. Diagnóstico de linfomas y leucemias mediante caracterización inmunofenotípica.
- 1.4. Monitorización de pacientes diagnosticados de linfoma o leucemia.
- 1.5. Estudio de enfermedad mínima residual.
- 1.6. Diagnóstico de otras enfermedades hematológicas como Síndromes Mielodisplásicos.
- 1.7. Otros estudios como seguimiento de pacientes VIH, inmunodeficiencias primarias, recuento de progenitores hematopoyéticos, etc.

Objetivo 2. Valoración de la respuesta funcional inmunitaria.

- 2.1. Realización de técnicas para la valoración de la respuesta inmunológica (ELISA, ELISPOT, citometría de flujo).
- 2.2. Estudio de citoquinas solubles en suero (IL-2, IL-6, TNF- β , VEGF).
- 2.3. Estudio in vitro de producción de citoquinas (IFN-gamma) por linfocitos específicos del tumor (ELISPOT).
- 2.4. Estudio de la respuesta proliferativa in vitro de linfocitos específicos del tumor.
- 2.5. Estudio de anticuerpos anti-péptido tumoral en suero.
- 2.6. Estudio inmunofenotípico de las poblaciones linfocitarias en pacientes tratados con IL-2 o “immune checkpoint inhibitors”.

Objetivo 3. Tratamientos de pacientes oncológicos mediante inmunoterapia adoptiva.

- 3.1. Conocer los aspectos generales de funcionamiento y las normas de correcta fabricación de un centro de producción de terapia celular (Sala Blanca).
- 3.2. Conocer y desarrollar algunos de los protocolos empleados en inmunoterapia celular del cáncer.
- 3.3. Fabricación de vacunas de células dendríticas para el tratamiento del cáncer de próstata.
- 3.4. Elaboración de proyectos clínicos para inmunoterapia del cáncer.

Bibliografía y fuentes de referencia

Bibliografía básica

- Immunotherapy of Cancer. Methods and Protocols. Patricia Yotnda. Humana Press. 2010.
- Cancer Immunotherapy. Paradigms, Practice and Promise. Tyler J. Curiel. Springer. 2013.

Bibliografía complementaria

- Tumor Immunology and Immunotherapy. Robert C. Rees. Oxford University Press. 2014.
- Cancer Vaccines. Methods and Protocols. Michael J.P. Lawman and Patricia D. Lawman. Humana Press. 2014.

Web relacionadas

<http://www.inmunoterapia.org/>

<http://global.onclive.com/specialty/immunology-news>.

<http://www.clinicaloptions.com/Oncology/Topics/Cancer%20Immunotherapy.aspx>

<http://www.sitcancer.org/> (Society for Immunotherapy of Cancer).

Materiales didácticos

- Advances in Tumor Immunology and Immunotherapy. Joseph D. Rosenblatt, Eckhard R. Podack, Glen N. Barber, Augusto Ochoa. Springer. 2014.
- Revistas científicas de interés:
 - Immunotherapy.
 - Journal of Immunotherapy.
 - Cancer Immunology Research.
 - Cancer Immunology Immunotherapy.
 - Journal for Immunotherapy of Cancer.

- Artículos científicos de interés:
 - Evolving synergistic combinations of targeted immunotherapies to combat cancer. Melero I. et al. NatRev Cancer. 2015;15(8):457-72
 - Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancer. Kantoff P.W et al. N Engl J Med 2010;363:411-22.
 - Dendritic Cell–Based Immunotherapy: State of the Art and Beyond. Bol K.F. et al. Clin Cancer Res. 2016 Apr 15;22(8):1897-906.
 - Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. Larkin J. et al. N Engl J Med. 2015;373(1):23-34.
 - Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. Motzer R.J. et al. N Engl J Med. 2015;373(19):1803-13.
 - Phase II randomized study of interleukin-2 with or without 13-cis retinoic acid as maintenance therapy in patients with advanced cancer responsive to chemotherapy. Recchia F. et al. Anticancer Res. 2005;25(4):3149-57.
 - Design and Development of Therapies using Chimeric Antigen Receptor-Expressing T cells. Dotti G. et al. Immunol Rev. 2014;257(1):107-26
 - Chemotherapy-Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Indolent B-Cell Malignancies Can Be Effectively Treated With Autologous T Cells Expressing an Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor. Kochenderfer J.N. et al. J Clin Oncol. 2015;33(6):540-9.
 - Entre otros.

Anexo II. Anatomía Patológica

Profesor: Dr. José Ortega Ramirez

Breve descripción

La Anatomía Patológica es la rama de la medicina que se ocupa del estudio por medio de técnicas morfológicas de las causas, desarrollo y consecuencia de las enfermedades, es una asignatura fundamental en la formación del estudiante de medicina puesto que ayuda a establecer las bases científicas de la enfermedad, de tal forma que es la disciplina que relaciona la práctica clínica con la ciencia básica y que implica la investigación de las causas subyacentes (etiología) y los mecanismos (patogenia) de la enfermedad que producen los signos y síntomas del paciente. Por lo tanto, en la medicina actual, la Anatomía Patológica no solo es la ciencia morfológica que estudia la enfermedad, si no que la relaciona con la fisiopatología, por cuanto la alteración morfológica condiciona alteración en la función.

El laboratorio de Anatomía Patológica de nuestro hospital forma parte de la plataforma oncológica, equipo multidisciplinar involucrado en los diferentes casos estrechamente relacionados con diagnósticos realizados en nuestro día a día, asesorando al clínico para el correcto tratamiento y conocimiento de la enfermedad. Actualmente en el servicio se realizan las siguientes actividades:

- Biopsias simples y complejas / piezas quirúrgicas (Dermatología, neumología, neurocirugía, urología, ginecología, hematolinfoide, aparato digestivo, otorrino).
- Evaluación de tejido para microarrays.
- Estudio intraoperatorio de todas las disciplinas incluye neurocirugía y cirugía de Mohs.
- Estudio inmunohistoquímico mediante un amplio panel de anticuerpos.
- Citología ginecológica.
- Citología por PAAF de órganos superficiales y profundos.

Objetivos:

1. Comprensión de los principios básicos de la Patología.
2. Conocer el papel de la Anatomía Patológica en el diagnóstico pronóstico, tratamiento y prevención de enfermedades.
3. Capacitación en el diagnóstico anatomopatológico.
4. Formación en la gestión y utilización de la información clínica.
5. Entrenamiento básico en el establecimiento de correlaciones clínico- patológico.

Competencias de aprendizaje:

1. Macroscopía:
 - Descripción, tallado y toma de muestras de las biopsias y piezas quirúrgicas.
 - Identificación y estudio de márgenes quirúrgicos.
 - Disección ganglionar.
 - Descripción de hallazgos macroscópicos.
 - Diagnóstico preliminar macroscópico.
2. Microscopía:
 - Entrenamiento en la descripción de los hallazgos microscópicos.
 - Integración de datos clínicos con los hallazgos microscópicos.
 - Diagnósticos diferenciales.
 - Introducción a la interpretación de hallazgos histoquímicos, histoenzimáticos, inmunohistoquímicos y moleculares.
 - Características del informe anatomopatológico.
 - Aplicación del sistema TNM.

Programa de enseñanza práctica

Objetivo 1.

- 1.1. Descripción de lesiones macroscópicas.
- 1.2. Inclusión de biopsias.
- 1.3. Tallado de piezas simples
- 1.4. Tallado de piezas complejas.
- 1.5. Estudio intraoperatorio y microarrays.

Objetivo 2.

- 2.1. Descripción de hallazgos microscópicos.
- 2.2. Conocer, elaborar y saber interpretar el informe anatomopatológico.
- 2.3. Integración de hallazgos clínicos, macroscópicos y microscópicos.

Bibliografía y fuentes de referencia

Bibliografía básica

- Robin y Cotran Patología estructural y funcional.

- Wheater. Histología funcional texto y atlas en color.

Bibliografía complementaria

- Rosai y Ackerman, Patología Quirúrgica.

Web relacionadas

<http://www.inmunoterapia.org/>

<https://www.cap.org>

<https://www.seap.es>

Materiales didácticos

- Revistas científicas de interés:
 - Revista Española de Patología.
 - Modern pathology
 - Arcchives of pathology & Laboratory Medicine.

Anexo III. Farmacoterapia Personalizada

Profesora: Dra. Ana Catalán Latorre

Breve descripción

La dosificación de los tratamientos antineoplásicos se realiza, de forma convencional, en función de parámetros como el peso o la superficie corporal del paciente, que no siempre reflejan adecuadamente su metabolismo real.

En estas circunstancias, conseguir en cada paciente un adecuado equilibrio entre toxicidad y eficacia continúa siendo un reto para los profesionales sanitarios encargados de la atención al paciente. Por ello, con el objetivo de maximizar el beneficio clínico de la quimioterapia antineoplásica que reciben los pacientes oncológicos se crea la Unidad de Farmacoterapia Personalizada, donde se adecua y personaliza la pauta posológica de los antineoplásicos a las necesidades individuales de cada paciente con el fin de optimizar su respuesta al tratamiento, prolongar su supervivencia, disminuir el riesgo de toxicidad y mejorar su calidad de vida.

El tratamiento antineoplásico se personaliza a partir de los datos de concentración del fármaco en el paciente (Therapeutic Drug Monitoring, TDM) y de la aplicación de la metodología bayesiana de análisis farmacocinético y farmacodinámico (PK/PD) tomando como referencia modelos PK/PD de la literatura científica. Así, se consigue optimizar la dosis necesaria de cada fármaco para cada paciente, en cada ciclo de quimioterapia.

La Unidad de Farmacoterapia Personalizada se divide en tres áreas principales:

1. Bioanálisis y Procesado de muestras
2. Optimización Farmacoterapéutica
3. Análisis y Procesado de datos

En la actualidad, en el laboratorio de la unidad se dispone de más de 25 técnicas analíticas para la determinación de fármacos antineoplásicos y sus metabolitos (clásicos, terapias dirigidas...), que han sido validadas según las directrices reguladoras de la Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA). Para ello se dispone de un sistema de Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) y de un aparato de Espectroscopía de Absorción Atómica (AA).

En la Unidad de Farmacoterapia Personalizada también se emplea la metodología de modelización y simulación PK/PD poblacional de los datos generados para adecuar los parámetros PK/PD de la literatura a los de nuestra propia población de pacientes. De esta forma, se mejora constantemente la personalización de la terapia oncológica.

Además, el Área de Análisis está especializada en modelos cuantitativos avanzados, en técnicas de simulación y ofrece consultoría a la industria farmacéutica y/o biotecnológica en el desarrollo de nuevos fármacos.

Tras este curso el alumno el alumno será capaz de responder preguntas tales como ¿Es necesaria la individualización posológica en Oncología? ¿Con qué objetivo? ¿Cómo debe hacerse? ¿Qué proporcionan los modelos farmacocinéticos y su análisis estadístico posterior?

Objetivos:

1. Conocer los diferentes métodos de recogida y procesamiento de muestras biológicas para cuantificar:
 - a. Fármacos quimioterápicos clásicos.
 - b. Inhibidores de tirosina kinasas.
 - c. Anticuerpos monoclonales.
2. Conocer las técnicas y manejo de equipos de:
 - a. Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC/UV-VIS y HPLC/FLD).
 - b. Espectroscopía de absorción atómica (AA).
3. Introducir a la interpretación de los resultados para la cuantificación de fármacos en matriz biológica mediante las técnicas anteriormente descritas.
4. Aprender a procesar los datos y calcular las concentraciones plasmáticas de los fármacos.
5. Aprender el proceso para personalizar el tratamiento antineoplásico a partir de los datos de concentración del fármaco en el paciente y de la aplicación de la metodología bayesiana de análisis farmacocinético y farmacodinámico (PK/PD).
6. Conocer los programas estadísticos, de diseño de gráficos y farmacocinéticos empleados en la unidad.

Competencias de aprendizaje:

1. Conocer los procedimientos de monitorización terapéutica (TDM) y de sus peculiaridades para fármacos con una alta relación beneficio/coste derivada de esta aproximación.
2. Ser capaces de diseñar y organizar protocolos para monitorizar el tratamiento antineoplásico en la práctica clínica habitual, así como comunicarse con los pacientes de forma cordial y profesional.
3. Ser capaz de realizar la gestión integral de las muestras biológicas desde que son extraídas a los pacientes hasta su análisis, asegurando en todo momento su correcta manipulación y conservación.

4. Reunir las bases y conocer las técnicas de análisis de Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) y Espectroscopía de Absorción Atómica (AA).
5. Conocimiento de las principales causas de variabilidad farmacocinética y su repercusión sobre los regímenes posológicos.
6. Ser capaces de comprender el diseño, los análisis y los cálculos necesarios para realizar la personalización de la dosis de antineoplásicos clásicos.
7. Reunir las bases y las herramientas necesarias para realizar la personalización de la dosis de fármacos inhibidores de tirosina kinasas (TDM de TKIs) y de anticuerpos monoclonales (AcMo).
8. Conocer las bases para realizar análisis farmacocinéticos/farmacodinámicos poblacionales avanzados.
9. Ser capaz comunicarse con el resto del equipo multidisciplinar para transmitir la información recopilada, aplicando el pensamiento crítico, lógico y creativo del método científico, comprendiendo las limitaciones y proyectando de forma real y objetiva su realización.
10. Conocer y respetar los códigos éticos, deontológicos y jurídicos del ámbito científico y profesional, así como ser capaz de gestionar y resolver los conflictos de intereses derivados de un trabajo multidisciplinar y del uso de desarrollos avanzados.

Programa de enseñanza práctica

Objetivo 1. Monitorización de paciente oncológico: Diseño y toma de muestras

- 1.1. Diseño de protocolos de monitorización.
- 1.2. Recopilación de datos clínicos y entrevista con el paciente.

Objetivo 2. Bioanálisis y procesado de muestras

- 2.1. Manipulación y conservación de muestras biológicas.
- 2.2. Realización de técnicas de extracción y purificación: extracción en fase sólida (SPE), extracción líquido-líquido (LLE) y precipitación de proteínas (PPT).
- 2.3. Preparación de reactivos y fases móviles.
- 2.4. Cuantificación de fármacos en muestras biológicas mediante cromatografía líquida de alta resolución por absorción ultravioleta (HPLC/UV-VIS) y fluorescencia (HPLC/FLD).
- 2.5. Cuantificación de fármacos en muestras biológicas mediante cromatografía de absorción atómica (AA).
- 2.6. Procesado y trazabilidad de los datos.

Objetivo 3. Análisis y procesado de datos: Optimización Farmacoterapéutica

- 3.1. Conocer las fuentes de variabilidad farmacocinética: factores fisiológicos, genéticos, patológicos e interacciones alimento-medicamento y medicamento-alimento.
- 3.2. Conocer las bases de la optimización de tratamientos farmacológicos de quimioterápicos clásicos y de terapias dirigidas en pacientes concretos mediante la combinación de concentraciones de fármacos, criterios farmacodinámicos y ecuaciones farmacocinéticas.
- 3.3. Elaboración de informes.
- 3.4. Seguimiento de paciente oncológico.
- 3.5. Utilización de la metodología de modelización y simulación PK/PD poblacional de los datos generados para adecuar los parámetros PK/PD de la literatura a los de la propia población de pacientes de la unidad.

Bibliografía y fuentes de referencia

Bibliografía básica

- Burton M.E., Shaw L.M., Schentag J.J. and Evans W.E. Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics. Principles of Therapeutic Drug Monitoring, 4ª Ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2011
- Murphy JE. Clinical Pharmacokinetics. 6.ª ed. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, Inc.; 2016

Bibliografía complementaria

- Peter L. Bonate Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling and Simulation. 2ª Ed. SpringerLink, Bücher, 2011
- Calvo E et.al., Pharmacogenomics, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics in the Era of Targeted Therapies. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2016;35: e175-84.

Webs relacionadas

Vídeos resumen de las bases de la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC):

<https://www.youtube.com/watch?v=Qf6060arkqM>

<https://www.youtube.com/watch?v=5IXO83R-jNg>

Vídeo resumen de la detección HPLC por fluorescencia de analitos:

<https://www.youtube.com/watch?reload=9&v=OXzrCFDFD3c>

Agencia Española del Medicamento: <http://www.agemed.es>

Food and Drug Administration: <http://www.fda.gov>

Materiales didácticos

- Bibliografía general:
 - Bauer L.A. Applied Clinical Pharmacokinetics. 3ª Ed. Mc Graw-Hill, New York, 2014.
- Revistas científicas de interés:
 - Journal of Clinical Oncology
 - European Journal of Cancer
 - Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics
 - Clinical Pharmacology and Therapeutics
 - Clinical Pharmacokinetics
- Artículos científicos de interés:
 - Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations in the (Modern) Treatment of Melanoma. Kim HY et. al., Clin Pharmacokinet. 2019 Mar 13.
 - Dose recommendations for anticancer drugs in patients with renal or hepatic impairment. Krens SD et. al., Lancet Oncol. 2019 Apr;20(4): e200-e207.
 - Pharmacokinetic-Guided Dosing of New Oral Cancer Agents. Lucas CJ and Martin JH. J Clin Pharmacol. 2017 Oct;57 Suppl 10: S78-S98.
 - Practical Recommendations for Therapeutic Drug Monitoring of Kinase Inhibitors in Oncology. Verheijen RB et.al., Clin Pharmacol Ther. 2017 Nov;102(5):765-776.
 - Development and validation of an HPLC-UV method for pazopanib quantification in human plasma and application to patients with cancer in routine clinical practice. Escudero-Ortiz V et. al., Ther Drug Monit. 2015 Apr;37(2):172-9.
 - Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of docetaxel in cancer patients: a case report. Valenzuela B. et. al., Br J Clin Pharmacol. 2011 Dec;72(6):978-81.
 - Population pharmacokinetics and pharmacodynamics for treatment optimization in clinical oncology. Zandvliet AS et. al., Clin Pharmacokinet. 2008;47(8):487-513.

Anexo IV. Genómica y Transcriptómica

Profesores: Dr Ramón González Manzano y Elena M^a Martínez Navarro

Breve descripción

Los avances en las distintas áreas de la investigación básica aplicada al cáncer son una fuente de información en oncología para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de enfermedades neoplásicas así como la caracterización e identificación de alteraciones genéticas o polimorfismos claves en la clínica del paciente oncológico. Así, el laboratorio de Biología Molecular de la Plataforma de Oncología cuenta con personal, espacio físico propio y tecnología avanzada dedicada a la realización de pruebas moleculares de utilidad para el tratamiento, manejo y seguimiento del paciente oncológico.

La genética molecular del cáncer permite la caracterización de los distintos tipos tumorales como base para un correcto diagnóstico y tratamiento. La biología molecular es un complemento necesario de la Anatomía Patológica y la Oncología Clínica ya que permite distinguir tumores que morfológicamente son idénticos pero que presentan características moleculares peculiares que los pueden encuadrar en grupos pronósticos definidos y/o hacerlos candidatos a tratamientos específicos. La genética molecular permite también la caracterización molecular de genes que influyen en la disposición y metabolismo de algunos agentes antineoplásicos así como la identificación de alteraciones genéticas que predisponen al cáncer.

El laboratorio de Biología Molecular comenzó su andadura a finales del año 2004 con la incorporación de técnicas de citogenética molecular y los primeros screening en cáncer de pulmón no microcítico. La adquisición en el año 2006 de un secuenciador automático permitió ampliar el número de pruebas moleculares para diagnóstico, pronóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer así como la creación de una Unidad de Consejo Genético dirigido a asesorar a los pacientes con cáncer familiar y valorar los riesgos de la familia más cercana a los mismos. Desde el año 2008 se realizan estudios de farmacogenómica que ha permitido un desarrollo continuo de la unidad para dar respuesta aquellas demandas que dentro de la genética molecular podían ser útiles para el paciente desde un punto de vista interdisciplinar dentro de la Plataforma de Oncología. Desde el año 2018 los estudios de transcriptómica y genómica se realizan mediante técnicas de Secuenciación de Nueva Generación (NGS) para dirigir la terapia del paciente oncológico.

En definitiva, las técnicas desarrolladas por el laboratorio genética molecular va dirigida hacia la consecución de una ayuda diagnóstica así como hacia la personalización de los tratamientos oncológicos.

Objetivos:

1. Conocer los diferentes métodos de procesamiento de muestras biológicas para estudios de biología molecular como son la extracción de ácidos nucleicos y preparación de muestras para citogenética en tumores sólidos y hematooncología.
2. Conocer las diferentes técnicas de biología molecular para el análisis de mutaciones mediante Hibridación in situ con fluorescencia (FISH), PCR convencional, PCR cuantitativa, secuenciación Sanger, análisis de fragmentos, elaboración de librerías genómicas, técnicas de NGS.
3. Conocer el manejo de los diferentes equipos utilizados en técnicas de biología molecular para el estudio de tumores.
4. Interpretación de los resultados obtenidos mediante técnicas de biología molecular (citogenética, genómica y transcriptómica) apoyándose en la interpretación de la información biomédica procedente de bases de datos y otras fuentes científicas o bibliográficas de referencia (ej. firmas inmunogenéticas).

Competencias de aprendizaje:

1. Ser capaces de analizar el contexto en el que surgen los avances tecnológicos en biología molecular y su implementación concreta para dar una respuesta adecuada y personalizada a las necesidades del enfermo oncológico.
2. Ser capaces de seleccionar y analizar las diferentes técnicas de biología molecular para la caracterización y seguimiento de tumores.
3. Ser capaces de interpretar el significado clínico de los resultados procedentes de estudios de biología molecular y su utilidad en el diagnóstico, tratamiento, seguimiento y pronóstico de la enfermedad, apoyándose en la información procedente de bases de datos y otras fuentes científicas o bibliográficas de referencia evaluando los programas novedosos de intervención y tratamiento de Oncología Multidisciplinar.
4. Ser capaces de diseñar y organizar protocolos en avances diagnósticos y terapéuticos de biología molecular, colaborando con otros profesionales y aplicando el pensamiento crítico, lógico y creativo del método científico, comprendiendo las limitaciones y proyectando de forma real y objetiva su realización.
5. Conocer y respetar los códigos éticos, deontológicos y jurídicos del ámbito científico y profesional, así como ser capaz de gestionar y resolver los conflictos de intereses derivados de un trabajo multidisciplinar y del uso de desarrollos avanzados.

Programa de enseñanza práctica

Objetivos.

1. Extracción y purificación de ácidos nucleicos.
2. Realización de técnicas de FISH para diagnóstico, pronóstico y seguimiento de enfermedades oncohematológicas (linfomas, leucemias) y de tejidos sólidos (mama, pulmón, colon, sarcomas, gliomas etc).
3. Realización de técnicas PCR, RT-PCR y PCR cuantitativa.
4. Realización de técnicas relacionadas con secuenciación Sanger y análisis de fragmentos para determinación de mutaciones puntuales en oncogenes (mutaciones para terapia dirigida: EGFR, K-RAS, H-RAS, B-RAF, CKIT, PDGFR, PI3K, etc, estudio de inestabilidad de microsatélites en tejido tumoral).
5. Realización de librerías genómicas y técnicas relacionadas con NGS en secuenciador Ion Torrent S5 mediante paneles de screening de oncogenes y genes supresores de tumor así como transcriptoma en tumores sólidos.
6. Farmacogenética. Determinación de polimorfismos en genes UGT1, Bleomicina (BLH), FCGR2A/3A.
7. Cáncer familiar. Secuenciación y análisis de genes BRCA1/2, VHL...

Bibliografía y fuentes de referencia

Bibliografía básica

- Yan J, Yang Q, Huang Q. Metastasis suppressor genes. *Histol Histopathol.* 2013;28:285-92.
- Levine AJ, Puzio-Kuter AM. The control of the metabolic switch in cancers by oncogenes and tumor suppressor genes. *Science.* 2010;330:1340-4.
- Zilfou JT, Lowe SW. Tumor suppressive functions of p53. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2009:a001883.
- Jung, K.; Fleischhacker, M.; Rabien, A. Cell-free DNA in the blood as a solid tumor biomarker—A critical appraisal of the literature. *Clin. Chim. Acta* 2010, 411, 1611–1624.

Bibliografía complementaria

- Corcoran et al Application of Cell-free DNA Analysis to Cancer Treatment. *New England Journal of Medicine.* 2018 379: 1754-65.
- M. Hawryluk, et al. Clinical application of comprehensive next-generation sequencing-based genomic profiling for identification of actionable genomic alterations in pediatric solid

tumours and hematolymphoid malignancies: The Foundation Medicine pediatric experience. *J Clin Oncol.*, 32 (2014), pp. 5s

- M.H. Harris, et al. Multicenter feasibility study of tumor molecular profiling to inform therapeutic decisions in advanced pediatric solid tumors: The Individualized Cancer Therapy (iCat) Study. *JAMA Oncol.*, (2016), <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.5689>.

Web relacionadas

<http://atlasgeneticsoncology.org/Deep/ChromosomalInstabilityID20023.html>

<http://www.personalgenome.com/>

<http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/targeted>

<https://ccrod.cancer.gov/confluence/display/CCRMTDPBeu/Introduction+to+MTL>

<http://cancergenome.nih.gov/>

<https://icgc.org/>

<http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>

<http://bidd.nus.edu.sg/group/cjttd/>

Materiales didácticos

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

<http://docm.info/>

<https://www.mycancergenome.org>

<https://pmkb.weill.cornell.edu/>

<http://oncokb.org/#/>

<https://civicdb.org/home>

<https://www.cancergenomeinterpreter.org/home>

- Revistas científicas de interés:
 - Journal of Clinical Oncology
 - New England Journal of Medicine
 - Nature reviews Cancer
 - Clinical Cancer Research
 - Molecular Cancer Research
 - Molecular Cancer Therapeutics
 - PLoS Genetics
 - Oncotarget
 - Cancer
 - Oncogene