

Curso Académico: 2022/23

# 66160 - Biopsia líquida y técnicas NGS aplicadas a la inmunoterapia del cáncer

## Información del Plan Docente

**Año académico:** 2022/23

**Asignatura:** 66160 - Biopsia líquida y técnicas NGS aplicadas a la inmunoterapia del cáncer

**Centro académico:** 104 - Facultad de Medicina

**Titulación:** 637 - Máster Universitario en Inmunología Tumoral e Inmunoterapia del Cáncer

**Créditos:** 3.0

**Curso:** 1

**Periodo de impartición:** Segundo semestre

**Clase de asignatura:** Optativa

**Materia:**

## 1. Información Básica

### 1.1. Objetivos de la asignatura

Se trata de una asignatura optativa del Máster. El objetivo general de la asignatura es proporcionar al estudiante los conocimientos fundamentales acerca de la NGS y de técnicas mínimamente invasivas como la BL, así como su aplicación en la inmunoterapia del cáncer.

Con las clases teóricas los alumnos adquirirán los conocimientos y destrezas básicas. Con la preparación y resolución de los problemas y ejercicios se pretende que los alumnos pongan en práctica los conocimientos adquiridos, y adquieran competencias adicionales relacionadas con la integración de la información y su análisis crítico y la resolución de problemas concretos relacionados con la NGS y en el uso de técnicas mínimamente invasivas como la BL y su uso en la inmunoterapia del cáncer.

**La asignatura y sus resultados previstos responden a los siguientes planteamientos y objetivos:**

Los objetivos planteados en esta asignatura, proporcionan conocimientos suficientes para:

1. Conocer la terminología asociada a las técnicas de secuenciación de última generación (NGS) y su aplicación a la clínica
2. Entender el fundamento de la NGS
3. Comprensión de las características y aplicaciones de técnicas mínimamente invasivas como BL.
4. Conocer las aplicaciones clínicas de la NGS y la BL para el uso de la inmunoterapia en medicina personalizada: selección de pacientes que mayor se beneficien y evaluación de eficacia y toxicidad.

=====

Estos planteamientos y objetivos están alineados con los siguientes Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) de la Agenda 2030 de Naciones Unidas (<https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/>), de tal manera que la adquisición de los resultados de aprendizaje de la asignatura proporciona capacitación y competencia para contribuir en cierta medida a su logro:

- Objetivo 3: Salud y bienestar.
- Objetivo 4: Educación de calidad.

### 1.2. Contexto y sentido de la asignatura en la titulación

Esta es una de las asignaturas optativas del Máster Universitario en Inmunología Tumoral e Inmunoterapia del Cáncer. El estudio de biomarcadores predictivos y pronósticos resulta fundamental para valorar la eficacia y la toxicidad de los tratamientos de inmunoterapia en cáncer. Para el estudio de estos biomarcadores son diversas las tecnologías que se están empleando cobrando especial notoriedad la NGS y las técnicas mínimamente invasivas en concreto la biopsia líquida. Por ello, comprender los principales aspectos tecnológicos de la NGS y la BL en lo referente a su fundamento biológico, sus distintos tipos, así como sus principales aplicaciones para valorar tanto la eficacia de los tratamientos de inmunoterapia así como su toxicidad proporcionan al alumno del Máster una visión general de los aspectos básicos de la estrategia terapéutica más empleada en la inmunoterapia del cáncer.

### 1.3. Recomendaciones para cursar la asignatura

Disponer de Recursos informáticos suficientes con acceso a Internet para poder acceder a los contenidos online.

## 2. Competencias y resultados de aprendizaje

### 2.1. Competencias

#### **BÁSICAS y GENERALES:**

**CG01** - Que los estudiantes sepan desarrollar aplicaciones tecnológicas de los procesos inmuno- oncológicos de inmunoterapia antitumoral y transferir soluciones a la industria en el sector farmacéutico y sanitario.

**CG02** - Adquirir la formación, aptitudes, destrezas y método necesarios para iniciarse en la investigación dentro del área de la Inmunología tumoral y la Inmunoterapia Tumoral.

**CG04** - Que los estudiantes sepan desarrollar aplicaciones clínicas de inmunoterapia antitumoral para el tratamiento de los pacientes.

**CB6** - 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.

**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.

#### **ESPECÍFICAS:**

**CE01** - Buscar y analizar información específica en el área de la Inmunología Tumoral e Inmunoterapia del Cáncer

**CE02** - Valorar la relevancia de los avances del campo de la Inmunología Tumoral e Inmunoterapia del Cáncer

**CE03** - Realizar presentaciones y exposiciones de temas y resultados derivados de trabajos de investigación relacionados con la Inmunología Tumoral e Inmunoterapia del Cáncer

**CE04** - Interpretar los datos experimentales y la toma de decisiones en la experimentación en Inmunología Tumoral e Inmunoterapia del Cáncer

**CE05** - Valorar y discutir los datos obtenidos con capacidad crítica confrontándolos con los ya publicados en revistas científicas  
**CE30** - Entender la base molecular y poder predecir las posibles respuestas secundarias (toxicidad) asociadas a cada tratamiento.

**CE29?** Conocimiento avanzado sobre los motivos por los que puede fallar la inmunoterapia en cáncer.

**CE30** - Entender la base molecular y poder predecir las posibles respuestas secundarias (toxicidad) asociadas a cada tratamiento

**CE31** - Entender la base molecular y poder predecir la eficacia anti-tumoral de cada tratamiento.

**CE32** - Entender la respuesta clínica a un tratamiento de inmunoterapia en función de su mecanismo de acción

**CE33?** Conocimiento avanzado sobre las pruebas clínicas necesarias para monitorizar la respuesta de los pacientes tratados con inmunoterapia.

**CE34** - Diseñar protocolos de inmunoterapia individualizados frente a un tipo de cáncer en función de diferentes parámetros clínicos

**CE37** - Valorar la aportación de nuevas técnicas de imagen y nuevos biomarcadores en la valoración de respuesta y reconocer la oportunidad de diseñar proyectos de investigación en este campo

**CE40** - Reconocer el valor actual de los biomarcadores de respuesta y toxicidad a la inmunoterapia y la necesidad primordial de investigación en esta área

#### **TRANSVERSALES:**

**CT01** - Analizar y sintetizar de manera adecuada la información referente a las principales temáticas ligadas a la Inmunología Tumoral e Inmunoterapia del Cáncer.

**CT05** - Obtener y utilizar datos valorando tendencias y riesgos para la toma de decisiones sobre salud.

**CT06** - Trabajar en equipo siendo capaz de ejercer diferentes roles dentro del grupo.

**CT07** - Ser capaz de formular hipótesis, recolectar y valorar de forma crítica la información para la resolución de problemas, siguiendo el método científico.

### 2.2. Resultados de aprendizaje

*El estudiante, para superar esta asignatura, deberá demostrar los siguientes resultados:*

1. Utilización y comprensión de la terminología básica empleada en secuenciación masiva de última generación (NGS)

- y en otras técnicas diagnósticas como la biopsia líquida (BL).
2. Comprensión de las principales características de la NGS.
  3. Comprensión de las principales características de técnicas mínimamente invasivas como BL.
  4. Comprensión de los fundamentos de la utilización de estas técnicas (NGS, BL) para evaluar la eficacia y la toxicidad de diferentes tratamientos de inmunoterapia del cáncer.
  5. Presentar y exponer trabajos relacionados con la asignatura, realizados de forma individual.

### 2.3. Importancia de los resultados de aprendizaje

Uno de los principales objetivos de la investigación clínica en el ámbito de la inmunología tumoral y la inmunoterapia del cáncer es el descubrimiento de biomarcadores predictivos y pronósticos válidos para evaluar tanto la eficacia como la toxicidad de estos tratamientos. Entre las tecnologías empleadas para el estudio de estos biomarcadores, la NGS y las técnicas mínimamente invasivas, en especial la BL, son las más relevantes en la actualidad. La posibilidad de estudio de posibles biomarcadores con estas tecnologías como la TMB, paneles mutacionales transcriptomas, exomas y microsatélites todos ellos mediante NGS o el desarrollo de la BL empleando la sangre como fuente de materiales biológicos como CTCs, ctDNA o exomas entre otros, resulta de gran interés en la inmunoterapia del cáncer.

El periodo de clases teóricas y de problemas coincidirá con el establecido oficialmente. La información sobre el curso (horarios, fechas y lugar de las clases y problemas), se indicarán en cada caso en clase y en Anillo Digital Docente.

## 3. Evaluación

### 3.1. Tipo de pruebas y su valor sobre la nota final y criterios de evaluación para cada prueba

***El estudiante deberá demostrar que ha alcanzado los resultados de aprendizaje previstos mediante las siguientes actividades de evaluación:***

La nota final de la asignatura es el **PROMEDIO PONDERADO** de la nota obtenida en cada uno de los tres bloques que la forman de acuerdo con el número de créditos correspondientes a cada uno.

Es necesario aprobar cada bloque con una **nota mínima de 5 PUNTOS (sobre 10)**.

**A. Participación activa en las clases magistrales de la asignatura:**

La asistencia a las clases magistrales es **OBLIGATORIA**, precisando una **asistencia mínima del 80%**.

Tendrá una **ponderación del 25%** sobre el total de la calificación final de la asignatura.

**B. Resolución de problemas y casos:**

El alumno realizará un **INFORME** estructurado sobre los problemas y casos desarrollados en las sesiones de problemas y casos en el que se incluirá las respuestas a un cuestionario de preguntas relacionadas con las actividades realizadas en dichas sesiones.

Tendrá una **ponderación del 25%** sobre el total de la calificación final de la asignatura.

**C. Seminarios:**

Los alumnos presentarán en clase la aplicación de técnicas de NGS a la evaluación de la respuesta (Eficacia y toxicidad) de diferentes tipos de inmunoterapia en cáncer

Tendrá una **ponderación del 50%** sobre el total de la calificación final de la asignatura.

## 4. Metodología, actividades de aprendizaje, programa y recursos

### 4.1. Presentación metodológica general

***Para la formación de los alumnos, se van a realizar lossiguientes tipos de actividades:***

1. Clases teóricas.
2. Resolución de problemas y casos.
3. Seminarios.
4. Tutorías.

De forma genérica la materia tiene 3 créditos (ECTS) que equivalen a 75 horas, de las cuales son presenciales el 45% (33,75 horas) y el 55% no presenciales (41,25 horas).

La distribución de las horas presenciales es la siguiente:

1. Clases teóricas: 15 horas.
2. Resolución de problemas y casos: 10 horas.
3. Seminarios: 5 horas.
4. Evaluación: 3,75 horas.

TOTAL: 33,75 horas.

## 4.2. Actividades de aprendizaje

*El proceso de aprendizaje que se ha diseñado consiste en:*

- **Clases teóricas:** lecciones magistrales de una hora de duración en que se exponen los contenidos teóricos necesarios y generales de la materia para desarrollar las competencias. Es interés general del profesorado fomentar la participación.
- **Resolución de problemas y casos:** resolución de problemas o la discusión de casos prácticos relacionados con las distintas aproximaciones de la inmunoterapia en el cáncer con presencia permanente y supervisión por profesores.
- **Seminarios:** aplicación de las competencias adquiridas por el alumno que reflejará en la presentación en clase el diseño una inmunoterapia exponiendo los aspectos más relevantes del mismo desde el punto de vista de la inmunoterapia del cáncer.
- **Incorporación de materiales hechos al ADD** y que se consideran elementos de consulta para todos los componentes del curso.
- **Tutorías:** El alumno podrá realizar tutorías personales solicitando a través del correo interno de la asignatura. Para ello se pactará al comienzo del curso una franja horaria que convenga.

## 4.3. Programa

*El programa que se ofrece al estudiante para ayudarle a lograr los resultados previstos comprende las siguientes actividades:*

**A. Lecciones magistrales** de una hora de duración hasta 50 horas en que se exponen los contenidos teóricos necesarios y generales de la materia para desarrollar las competencias. Es interés general del profesorado fomentar la participación.

Contenidos:

1. Bases de Biología Molecular y Genómica. Breve recordatorio. DNA, RNA, el código genético, RNAs de pequeño y gran tamaño, organización del genoma en procariontes y eucariontes, la regulación de la expresión génica.
2. Introducción a las técnicas de secuenciación. Evolución Histórica. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR). PCR convencional y a tiempo real. Enzimas de modificación del DNA. Electroforesis capilar.
3. Técnicas tradicionales de secuenciación de DNA. Secuenciación química, enzimática, cíclica y capilar. Pirosecuenciación del DNA. Fundamento y aplicaciones.
4. Técnicas genómicas basadas en hibridación. Arrays de DNA y RNA. Ventajas y limitaciones respecto a otras técnicas de secuenciación.
5. Secuenciación masiva o de nueva generación (NGS). Fundamento. Metodologías de amplificación de molde y detección de secuencia.
6. Secuenciación NGS con tecnología de semiconductores. Metodología general. Equipamiento. Secuenciación de genoma completo y Resecuenciación dirigida.
7. Secuenciación NGS de genomas pequeños y metagenomas con tecnología de semiconductores. Microorganismos aislados. Comunidades microbianas y microbioma. Selección de moldes. Bacterias, virus, hongos, otros microorganismos.
8. Secuenciación NGS de transcriptoma y exoma completo con tecnología de semiconductores.
9. Secuenciación NGS de epigenoma.
10. La biopsia líquida. La sangre como fuente de material genómico. Células tumorales circulantes. NGS de célula única.
11. Aplicaciones específicas en inmunoterapia de la secuenciación NGS con tecnología de semiconductores. La inestabilidad de microsatélites. La carga mutacional (TMB). Identificación de antígenos tumorales y de sus receptores específicos. El microbioma.
12. El diagnóstico genético. Consideraciones éticas y legales. Biobancos

**B. Clases prácticas** que incluyen las siguientes actividades:

- **Resolución de problemas y casos:** Solución de problemas de casos relacionados con la asignatura.
- **Confeción de un INFORME** que se entregará en formato impreso y/o digital.
- **Visita al Servicio de Genómica del CIBA**
- **Incorporación de materiales hechos al ADD** y se consideran elementos de consulta para todos los componentes del curso.

**C. Tutorías.** El alumno podrá realizar tutorías personales solicitando a través del correo interno de la asignatura. Para ello se pactará al comienzo del curso una franja horaria que convenga.

#### 4.4. Planificación de las actividades de aprendizaje y calendario de fechas clave

##### Calendario de sesiones presenciales y presentación de trabajos

MASTER UNIVERSITARIO EN INMUNOLOGIA TUMORAL E INMUNOTERAPIA DEL CANCER

Consultar horarios y actividades en el siguiente enlace:

[https://estudios.unizar.es/estudio/asignaturas?anyo\\_academico=2021&estudio\\_id=20210726&centro\\_id=104&plan\\_id\\_nk=637](https://estudios.unizar.es/estudio/asignaturas?anyo_academico=2021&estudio_id=20210726&centro_id=104&plan_id_nk=637).

Las tutorías serán, de carácter presencial y/o telemático, desarrollándose, previa petición de cita si ello es necesario y su contenido contemplará la previsible necesidad de tutela para la realización de trabajos docentes.

#### 4.5. Bibliografía y recursos recomendados

- Herramientas moleculares y su utilidad en el cáncer pediátrico. Elsevier.
- Biología Molecular de la Célula ? 6ª Edición. B. Alberts y Miquel Llobera
- Next Generation Sequencing, Methods and Protocols. Steven R. Head, Phillip Ordoukhanian, Daniel R. Salomon. 2018. Methods in Molecular Biology (volume 1712)
- Next Generation Sequencing and Data Analysis. 2021. Melanie Kappelmann-Fenz. Springer
- Next Generation Sequencing - Advances, Applications and Challenges. 2016. InTechopen.
- Power and Promise of Next-Generation Sequencing in Liquid Biopsies and Cancer Control. Ting-Miao Wu, M.M, Ji-Bin Liu, MD, Yu Liu, PhM, 2020
- Biomarkers for Immunotherapy of Cancer. Methods and Protocols. 2020. Magdalena Thurin, Alessandra Cesano, Francesco M. Marincola. Springer.
- Immunotherapy, the Next Generation of Cancer Treatment. Illumina.
- Next Generation Sequencing in Cancer Research, Volume 1. Decoding the Cancer Genome. 2013. Wei Wu, Hani Choudhry
- Next Generation Sequencing in Cancer Research, Volume 2. From Base pairs to Bedsides. 2015. Wei Wu, Hani Choudhry
- Algorithms for Next-Generation Sequencing Data: Techniques, Approaches, and Applications 2017, Ellourni
- Next-generation Sequencing: Current Technologies and Applications, 2014, Xu. Caister Academic Press