

Aspectos generales

Título:	Investigación Traslacional Para El Desarrollo De Medicamentos
Programas de posgrado o planes de estudio en donde se ofertará adicionalmente:	PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD, UNAM. POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS, UNAM.
Área del conocimiento:	Farmacología, toxicología y salud ambiental
Semestre:	2025-2
Modalidad:	Tópico selecto
Horario:	JUEVES DE 17:00 A 19:30
No. sesiones:	16
Horas por sesión:	2.5
Total alumnos PDCB:	5
Total alumnos:	10
Videoconferencia:	Si
Lugar donde se imparte:	SALA DE JUNTAS DEL DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA, FACULTAD DE MEDICINA, UNAM.
Informes:	molina_ja2007@yahoo.com.mx

Métodos de evaluación

MÉTODO	PORCENTAJE	NOTAS
Elaboración de un proyecto de Investigación Traslacional	30%	Habiendo cubiertos todos los temas del programa, Finalmente cada alumno de manera individual, elabora un protocolo de Investigación Traslacional en el tema de su elección.
Participación en clase (Discusión dirigida)	50%	Para cada sesión el profesor envía a los alumnos del curso un artículo de investigación o de revisión paradigmático de cada tema del programa, de los que contiene la bibliografía, al menos con 72h de antelación a la sesión.
Presentación del proyecto de Investigación traslacional a los profesores del curso	20%	En la última sesión del programa, cada alumno presenta el protocolo propuesto y que fue enviado. Se le hacen preguntas y se pide una réplica a las preguntas de los profesores.

Contribución de este curso/tópico en la formación del alumnado del PDCB:

Los alumnos de los programas de posgrado de la UNAM no saben realizar proyectos de investigación traslacional para el desarrollo de medicamentos porque no tienen en su plan de estudios la formación para este propósito. En este curso adquieren la capacitación para su realización, entendiendo las bases que la conforman a través de discusiones dirigidas y finalmente elaborando de manera individual un protocolo de Investigación traslacional en el tema de su elección.

Profesor (a) responsable

Nombre:	Molina Guarneros Juan Arcadio
Teléfono:	(55) 5611092747
Email:	molina_ja2007@yahoo.com.mx

Profesores (as) participantes

PARTICIPANTE	ENTIDAD O ADSCRIPCIÓN	SESIONES
--------------	-----------------------	----------

**MOLINA GUARNEROS JUAN
ARCADIO**
Responsable

Facultad de Medicina

SESIÓN 1.-Unidad I. DISMINUCIÓN EN EL DESARROLLO DE MEDICAMENTOS
Sesión 10.-Unidad IV. PRUEBA DE CONCEPTO Y PRUEBA DE MECANISMO
Sesión 11.-Unidad IV. PRUEBA DE CONCEPTO Y PRUEBA DE MECANISMO
Sesión 12.-Unidad IV. PRUEBA DE CONCEPTO Y PRUEBA DE MECANISMO
SESIÓN 2.-Unidad I. DISMINUCIÓN EN EL DESARROLLO DE MEDICAMENTOS
SESIÓN 3.-Unidad I. DISMINUCIÓN EN EL DESARROLLO DE MEDICAMENTOS
Sesión 7.-Unidad III. INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL
Sesión 8.-Unidad III. INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL
Sesión 9.-Unidad III. INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL

ORTEGA AYALA ADIEL
Integrante

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA FACULTAD DE MEDICINA. UNAM.

SESION 13.-Unidad V. ESTRATEGIA DE INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL
Sesión 14.-Unidad V. ESTRATEGIA DE INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL
SESION 15.-Unidad V. ESTRATEGIA DE INVESTIGACIÓN
SESION 16.-EVALUACIÓN DE LAS PRESENTACIONES
SESION 4.-Unidad II. COMO REDUCIR EL DESGASTE
SESION 5.-Unidad II. COMO REDUCIR EL DESGASTE
SESION 6.-Unidad II. COMO REDUCIR EL DESGASTE

Introducción

Los alumnos del curso al final del mismo lograrán establecer una estrategia de investigación traslacional para el desarrollo de medicamentos. Soy el único tutor que imparte este curso en los posgrados de la UNAM.

Temario

SESIÓN 1.-Unidad I. DISMINUCIÓN EN EL DESARROLLO DE MEDICAMENTOS. (Jueves 30 de enero de 2025).
SESIÓN 2.-Unidad I. DISMINUCIÓN EN EL DESARROLLO DE MEDICAMENTOS. (Jueves 06 de febrero de 2025).
SESIÓN 3.-Unidad I. DISMINUCIÓN EN EL DESARROLLO DE MEDICAMENTOS. (Jueves 13 de febrero 2025).
SESION 4.-Unidad II. COMO REDUCIR EL DESGASTE. (Jueves 20 de febrero 2025).
SESION 5.-Unidad II. COMO REDUCIR EL DESGASTE. (Jueves 27 de febrero 2025).
SESION 6.-Unidad II. COMO REDUCIR EL DESGASTE. (Jueves 06 de marzo 2025).
SESIÓN 7.-Unidad III. INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL. (Jueves 13 de marzo 2025).
SESIÓN 8.-Unidad III. INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL. (Jueves 20 de marzo 2025).
SESIÓN 9.-Unidad III. INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL. (Jueves 27 de marzo 2025).
SESIÓN 10.-Unidad IV. PRUEBA DE CONCEPTO Y PRUEBA DE MECANISMO. (Jueves 03 de abril de 2024).
SESIÓN 11.-Unidad IV. PRUEBA DE CONCEPTO Y PRUEBA DE MECANISMO. (Jueves 10 de abril de 2024).
SESIÓN 12.-Unidad IV. PRUEBA DE CONCEPTO Y PRUEBA DE MECANISMO. (Jueves 24 de abril de 2024).
SESION 13.-Unidad V. ESTRATEGIA DE INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL. (Mayo 08 de mayo de 2024).
SESIÓN 14.-Unidad V. ESTRATEGIA DE INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL. (Jueves 22 de mayo de 2024).
SESION 15.-Unidad V. ESTRATEGIA DE INVESTIGACIÓN. (Jueves 22 de mayo de 2024).
SESION 16.-EVALUACIÓN DE LAS PRESENTACIONES. (Jueves 29 de mayo de 2024).

Unidad I. DISMINUCIÓN EN EL DESARROLLO DE MEDICAMENTOS (Sesiones 1-3 ; Dr. Juan A. Molina Guarneros).

Disminución en el desarrollo en cada fase de la Farmacología clínica

Descubrimiento y caracterización preclínicas

Descubrimiento

– Blanco Farmacológico

– Tamizaje (HTS, MTS, rational)

– Llegar a la optimización in vitro e in vivo

Caracterización

– Farmacología específica

– Farmacocinética y metabolismo

– Seguridad

Desarrollo clínico

Fase 1: voluntarios sanos –

Seguridad

- Farmacodinamia y metabolismo
- Farmacología Clínica (Prueba de mecanismo)
- Fase 2: Pacientes
 - Seguridad en pacientes
 - Ensayo Piloto (Prueba del concepto)
 - Selección de la dosis
- Fase 3: Pacientes
 - Ensayos Fundamentales: Ciego, multicéntrico, controlado
- Fase 4: Pacientes
 - Posterior al registro, otras indicaciones terapéuticas
- Unidad II. COMO REDUCIR EL DESGASTE (Sesiones 4-6 ; Dr. Adiel Ortega Ayala)
- Abordaje Multifactorial
- Validación de blanco
- Selección de candidatos
- Ensayos clínicos
- Niveles de validación de blancos
- Acercamiento traslacional: del laboratorio a la cabecera del paciente
 - En humanos
 - Epidemiología
 - Asociación Genética
 - Celular
 - Herramientas de Biología Molecular
 - Entidades Biológicas o Químicas
 - In vivo
- Herramientas de Biología Molecular
 - Entidades Biológicas o Químicas
 - Ensayos clínicos
 - Prueba del concepto
 - Fundamental
- Selección del candidato
 - Optimización del criterio de selección
 - eADME
 - Toxicología predictiva
- Eficacia en modelos experimentales (estrategia traslacional)
- Unidad III. INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL (Sesiones 7-9 ; Dr. Juan A. Molina Guarneros).
- Necesidad de reducir la brecha entre descubrimiento de fármacos y desarrollo clínico
- Descubrimiento y desarrollo clínico (la visión de los NIH en 2002)
- Los dos componentes principales de la investigación traslacional
 - Modelos animales predictivos
 - Construcción de Modelos
 - Puntos finales de valuación clínica
 - Biomarcadores para la investigación clínica
 - Enriquecimiento poblacional
 - Prueba de concepto
 - Prueba de mecanismo
 - Seguridad de medicamentos
 - Puntos finales sustitutos de eficacia
- Investigación traslacional: Promoviendo la innovación y disminuyendo el riesgo
- Tipo de modelos in vivo
 - Los modelos no son la enfermedad
 - Mecanística
 - Selección de blancos
 - Efectos colaterales
 - Patología
 - Síntomas Clínicos (conducta)
 - Alteraciones Histológicas
 - Alteraciones electrofisiológicas
 - Construcción de modelos
 - Transgénicos: estándar, condicional, tejido específico
 - Lesiones: Químicas, mecánicas....
 - Genéticas
- Criterios de validación de modelos experimentales de enfermedad
 - Validez de construcción: causas de patología humana
 - Validez de semejanza: comparación a la patología humana
 - Validez de Predicción: confirmada por los resultados clínicos
 - Prueba de concepto (POC)
 - Prueba de Mecanismo (POM)
 - Fundamental

Como utilizar los modelos

–Protocolos Experimentales

–Puntos finales

–Tecnologías

–Traslación

La predictibilidad de los modelos experimentales es intensamente dependiente de la forma en que son utilizados

Definición de biomarcadores

Clasificación de biomarcadores

Uso de biomarcadores en etapas tempranas del desarrollo de medicamentos y toma de decisiones

Puente entre actividad farmacológica en animales a humanos vía prueba de mecanismo u otras observaciones

Puente para la seguridad desde los modelos animales a la seguridad en humanos en el desarrollo temprano de medicamentos

Evaluación dosis-respuesta y régimen óptimo para el efecto farmacológico deseado

Uso de marcadores de seguridad para determinar dosis- respuesta para la toxicidad

Dosis y puntos finales secundarios en ensayos fundamentales

Puntos de valuación clínica final vs. biomarcadores

Puntos clínicos de valuación final

Puntos finales sustitutos (Surrogate endpoint)

Uso de puntos sustitutos en fases tardías del desarrollo de medicamentos

Eficacia: Uso para evaluar si el fármaco tiene eficacia significativa

Los puntos sustitutos pueden ser utilizados para apoyar la “aprobación acelerada” de un fármaco si es razonablemente posible predecir un punto final de interés clínico

Unos pocos puntos finales (presión sanguínea) son aceptables para aprobación completa

El biomarcador más ampliamente usado

Ejemplos de biomarcadores de laboratorio

Ejemplos de biomarcadores fisiológicos Jerarquía de biomarcadores

Estrategia de identificación de biomarcadores

• Relación Fármaco-efecto

– Modelos experimentales basados

Específicos para cada MOA

– Relacionados en la progresión de Patologías

– Basados en investigación clínica

– Necesidad de grandes consorcios

– Específicos para cada enfermedad

Unidad IV. PRUEBA DE CONCEPTO Y PRUEBA DE MECANISMO (Sesiones 10-12 ; Dr. Juan A. Molina Guarneros y Dr. Adiel Ortega).

¿Qué es prueba de concepto?

Una definición operacional

POC y POM en el desarrollo de medicamentos:

POM and POC vs eficacia terapéutica

La oncología está mostrando el camino en la investigación traslacional:

Ejemplo del Trastuzumab, un tratamiento del cáncer de mama metastásico HER2-positivo (CMM)

Unidad V. ESTRATEGIA DE INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL (13-15; Dr. Juan A. Molina Guarneros y Dr. Adiel Ortega Ayala).

Estableciendo una estrategia de investigación traslacional

Identificando y validando biomarcadores

Adaptando puntos de valuación final clínicos a modelos animales

Uso de endofenotipos

Definiendo el componente de la estrategia traslacional al desarrollo de un proyecto

Un proceso de reingeniería

Bibliografía

Circulating microRNAs as biomarkers in cancer diagnosis. Mahmodul Hasan Sohel. Life Sciences 248 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117473>.

High throughput in vivo phenotypic screening for drug repurposing: Discovery of MLR-1023 a novel insulin sensitizer and novel Lyn kinase activator with clinical proof of concept. (2020) Christopher A. Lipinski, Andrew G. Reaume. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115425>.

A Neutrophil Activation Biomarker Panel in Prognosis and Monitoring of Patients With Rheumatoid Arthritis. Mary Bach, Jeonghun Moon, Richard Moore, Tiffany Pan, J. Lee Nelson, and Christian Lood. Arthritis & Rheumatology Vol. 72, No. 1, January 2020, pp. 47–56.

Metabolic Switch in Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with Sorafenib: a Proof-of-Concept Trial. Angelo Castello, Lorenza Rimassa, Nicola Personeni, Tiziana Pressiani, Valeria Smirardo, Egesta Lopci. Mol Imaging Biol (2020). DOI: 10.1007/s11307-020-01489-6.

A Proof-of-Mechanism Study to Test Effects of the NMDA Receptor Antagonist Lanicemine on Behavioral Sensitization in Individuals With Symptoms of PTSD. Marijn Lijffijt, Charles E. Green, Nicholas Balderston, Tabish Iqbal, Megan Atkinson, Brittany Vo-Le, Bylinda Vo-Le, Brittany O'Brien, Christian Grillon, Alan C. Swann, and Sanjay J. Mathew. doi: 10.3389/fpsy.2019.00846.

Precision medicine in Ewing sarcoma: a translational point of view. P. Gargallo, A. Juan, Y. Yáñez, S. Dolz, V. Segura, V. Castel, A. Cañete. (2020) Clinical and Translational Oncology <https://doi.org/10.1007/s12094-020-02298-7>.

A Single Dose, Randomized, Controlled Proof-Of-Mechanism Study of a Novel Vasopressin 1a Receptor Antagonist (RG7713) in High-Functioning Adults with Autism Spectrum Disorder. Daniel Umbricht, Marta del Valle Rubido, Eric Hollander, James T McCracken, Frederick Shic, Lawrence Scahill, Jana Noeideke, Lauren Boak, Omar Khwaja, Lisa Squassante, Christophe Grundschober, Heidemarie Kletzl, and Paulo Fontoura. Neuropsychopharmacology (2017) 42, 1914–1923.

Simpson's paradox in proof-of-concept studies. Sok-Ja Janket, Leland K Ackerson and Eleftherios Diamandis. Nature Medicine Vol. 25 november 2019:1640–1643.

Reply to 'Simpson's paradox in proof-of-concept studies'. Patrice D Cani and Clara Depommier. Nature Medicine Vol. 25 november 2019: 1640–1643.

A randomized proof-of-mechanism trial applying the 'fast-fail' approach to evaluating μ -opioid antagonism as a treatment for anhedonia. Andrew D. Krystal, Diego A. Pizzagalli, Moria Smoski, Sanjay J. Mathew, John Nurnberger Jr, Sarah H. Lisanby, Dan Iosifescu, James W. Murrough, Hongqiu Yang, Richard D. Weiner, Joseph R. Calabrese, Gerard Sanacora, Gretchen Hermes, Richard S. E. Keefe, Allen Song, Wayne Goodman, Steven T. Szabo, Alexis E. Whitton, Keming Gao and William Z. Potter. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0806-7>.

Identification of Small Molecule Enhancers of Immunotherapy for Melanoma. Christopher Dextras, Myagmarjav Dashnyam, Lesley A. Mathews Griner, Janani Sundaresan, Bryan Chim, Zhiya Yu, Suman Vodnala, Chyi-Chia Richard Lee, Xin Hu, Noel Southall, Juan J. Marugan, Ajit Jadhav, Nicholas P. Restifo, Nicolas Acquavella, Marc Ferrer, Anju Singh. Scientific Reports (2020) 10:5688. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62369-1>/doi.org/10.1038/s41591-020-08-7.

Bibliografía Complementaria:

<http://www.cc.nih.gov/training/training/principles/slides/Collins09-10-1pg.pdf>- 654.3KB - NIH Clinical Center

<http://www.cc.nih.gov/training/training/principles/slides/Biomarkers-2010-2011-1slide.pdf>- 537.8KB - NIH Clinical Center

<http://www.cc.nih.gov/training/training/principles/slides/Biomarkers-2010-2011-3slides.pdf>- 566.5KB - NIH Clinical Center

<http://www.cc.nih.gov/training/training/principles/slides/PreciDrugDev09-10-tex.pdf>- 364.4KB - NIH Clinical Center

Jerry M. Collins. 2010. Developmental Therapeutics Program Division of Cancer Treatment and Diagnosis, NCI. Phase 1 Clinical Studies First-In-Human (FIH).

Chapter 31 Pharmacologically-Guided Dose Escalation. Chris H. Takimoto. 2010. FACP Translational Medicine Ortho Biotech Oncology R;D. Nonclinical Drug Development: With Examples from

Oncology Therapeutics.

Janet Woodcock, M.D. Director, Center for Drug Evaluation and Research Food and Drug Administration (2011). Biomarkers: Physiological; Laboratory Markers of Drug Effect. Diane R Mould, Projections Research Inc Phoenixville PA. Disease Progress Models.

Observaciones

Existe la posibilidad de impartirlo de manera híbrida: quienes se encuentren realizando su tesis fuera de la Cd. Mx. podrán tomarlo a través de la plataforma zoom. Los alumnos que se encuentren en la Cd. Mx. deberán tomarlo presencialmente en la Facultad de Medicina, UNAM.

Observaciones sobre evaluación:

- Participación en clase:

Para cada sesión el profesor envía a los alumnos del curso un artículo de investigación o de revisión paradigmático de cada tema del programa, de los que contiene la bibliografía, al menos con 72h de antelación a la sesión. Durante cada sesión, el profesor a través de discusiones dirigidas de los artículos, revisa minuciosamente con los alumnos los trabajos.

En caso de ser necesario aclara los conceptos, métodos, resultados, discusión y conclusiones de cada trabajo.

Obviamente la asistencia es indispensable para realizar la actividad por lo que es indispensable la asistencia. Todos los

alumnos participan exponiendo de manera aleatoria, alguna de cada una de las secciones mencionadas. La asistencia y participación se evalúan cada sesión. Se

lleva un registro de cada trabajo revisado en las sesiones y esto constituye el

100% de la evaluación en este rubro.

- Elaboración de un proyecto de Investigación Traslacional:

Habiendo cubiertos todos los temas del programa, Finalmente cada alumno de manera individual, elabora un protocolo de Investigación Traslacional en el tema de su elección. Se les pide que sea distinto a su tema de tesis, a fin de evitar conflictos con sus tutores y guardar la confidencialidad de la misma. Una semana antes de la última sesión lo envía por email a los profesores del curso, para que pueda ser revisado y para realizarle comentarios y sugerencias sobre el mismo.

Presentación del proyecto de Investigación traslacional a los profesores del curso:

- En la última sesión del programa, cada alumno presenta el protocolo propuesto y que fue enviado. Se le hacen preguntas y se pide una réplica a las preguntas de los profesores. Se les pide que realicen los cambios pertinentes y vuelvan enviar el protocolo a la semana siguiente de la última sesión, para que quede el registro de esta actividad y constancia del logro del objetivo del curso.