

Aspectos generales

Título:	INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL PARA EL DESARROLLO DE MEDICAMENTOS
Programas de posgrado o planes de estudio en donde se ofertará adicionalmente:	
Área del conocimiento:	PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD, UNAM.
Semestre:	Farmacología, toxicología y salud ambiental
Modalidad:	2026-2
Horario:	Tópico selecto
Horario:	JUEVES DE 17:00 A 19:30
No. sesiones:	16
Horas por sesión:	2.5
Total alumnos PDCB:	6
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%	AL FINAL DEL CURSO
PARTICIPACIÓN EN CLASE	50%	DISCUSIONES DIRIGIDAS
PRESENTACIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL	20%	AL FINAL DEL CURSO

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

La inexistencia de cursos en posgrado para realizar investigación traslacional en farmacología en nuestro país, justifica la impartición del mismo. Formar capital humano con visión de la estrategia de investigación traslacional para desarrollar medicamentos con potencial terapéutico en humanos.

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

ORTEGA AYALA ADIEL
Integrante

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA, FACULTAD
DE MEDICINA UNAM

Sesión 13.-Unidad V. ESTRATEGIA DE INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL
Sesión 14.-Unidad V. ESTRATEGIA DE INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL
Sesión 15.-Unidad V. ESTRATEGIA DE INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL
Sesión 16.-EVALUACIÓN DE LAS PRESENTACIONES ELABORADAS POR LOS ALUMNOS
Sesión 4.-Unidad II. COMO REDUCIR EL DESGASTE
Sesión 5.-Unidad II. COMO REDUCIR EL DESGASTE
Sesión 6.-Unidad II. COMO REDUCIR EL DESGASTE
Sesión 9.-Unidad III. INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL

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.

En los métodos de la evaluación del curso se indica:

Método Porcentaje Notas

ELABORACIÓN DE UN PROYECTO DE INVEST TRASLACIONAL 30% AL FINAL DEL CURSO.

PRESENTACIÓN DEL PROYECTO DE INVEST TRASLACIONAL 20% AL FINAL DEL CURSO.

Temario

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 Ayala).

¿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).

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 Smiroldo, 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/fpsyg.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 Umbrecht, Marta del Valle Rubido, Eric Hollander, James T McCracken, Frederick Shic, Lawrence Scahill, Jana Noeldeke, 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 019:1640–1643.

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 ?-opioid antagonism as a treatment for anhedonia. Andrew D. Krystal, Diego A. Pizzagalli, Moria Smoski, Sanjay J. Mathew, John Nurnberger Jr, Sarah H. Lisånby, Dan Iosifescu, James W. Murrough, Hongqui 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 Dextrus, 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. Restifo3, Nicolas Acquavella, Marc Ferrer & Anju Singh. Scientific Reports (2020) 10:5688. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62369-1> / [https://doi.org/10.1038/s41591-020-0806-7](https://doi.org/10.1038/s41591-020-08-https://doi.org/10.1038/s41591-020-0806-7)

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/PreclDrugDev09-10-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

Sesión 16.-EVALUACIÓN DE LAS PRESENTACIONES ELABORADAS POR LOS ALUMNOS.

En la primera sesión del curso se les pide a los alumnos que en la última sesión del curso, los alumnos presentan un protocolo de Investigación traslacional para el desarrollo de medicamentos. Este protocolo lo elaboran individualmente, sobre el tópico que sea de su interés, pero que no sea su proyecto de tesis doctoral.