

**INMUNOTERAPIA ANTITUMORAL: DE LOS FUNDAMENTOS BIOLÓGICOS A LAS APLICACIONES CLÍNICAS**

**1.- Datos de la Asignatura**

Código	303023	Plan		ECTS	3
Carácter	OPTATIVA	Curso	2021/2022	Periodicidad	CUATRIMESTRAL
Departamento	Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer				
Plataforma Virtual	Plataforma:	moodle.usal.es			
	URL de Acceso:	<a href="https://studium.usal.es/">https://studium.usal.es/</a>			
Idioma	Esta asignatura se imparte en inglés				

**Datos del profesorado**

Profesora Coordinadora 1	Dra. Julia M <sup>a</sup> Almeida Parra	Grupo / s	
Departamento	Medicina		
Área de investigación	Inmunología y Cáncer		
Centro	Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer		
Despacho	Laboratorio Sótano S3		
Horario de tutorías	Concertar cita por email		
URL Web	<a href="https://www.cicancer.org/grupo?id=79">https://www.cicancer.org/grupo?id=79</a>		
E-mail	<a href="mailto:jalmeida@usal.es">jalmeida@usal.es</a>	Teléfono	+34 923294500 5816

Profesor Coordinador 2	Dr. Alberto Orfao de Matos Correia e Vale	Grupo / s	
Departamento	Medicina		
Área de investigación	Inmunología y Cáncer		
Centro	Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer		
Despacho	Laboratorio 11		
Horario de tutorías	Concertar cita por email		
URL Web	<a href="https://www.cicancer.org/grupo?id=27">https://www.cicancer.org/grupo?id=27</a>		
E-mail	<a href="mailto:orfao@usal.es">orfao@usal.es</a>	Teléfono	+34 923294811

Profesor	Dr. Miguel Vicente Manzanares	Grupo / s	
Departamento	No procede (personal doctor no PDI de la USAL)		
Área	No procede (personal doctor no PDI de la USAL)		
Centro	Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer		
Despacho	Laboratorio 6		
Horario de tutorías	Concertar cita por email		
URL Web	<a href="https://www.cicancer.org/grupo?id=69">https://www.cicancer.org/grupo?id=69</a>		
E-mail	<a href="mailto:miguel.vicente@usal.es">miguel.vicente@usal.es</a>	Teléfono	+34 923294806

Profesor	Dr. Manuel Fuentes García	Grupo / s	
Departamento	Medicina		
Área de investigación	Inmunología		
Centro	Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer		
Despacho	Laboratorio 11		
Horario de tutorías	Concertar cita por email		
URL Web	<a href="https://www.cicancer.org/grupo?id=81">https://www.cicancer.org/grupo?id=81</a>		
E-mail	<a href="mailto:mfuentes@usal.es">mfuentes@usal.es</a>	Teléfono	+34 923294811

Profesora	Dra. Dolores Caballero Barrigón	Grupo / s	
Departamento	Medicina		
Área de investigación	Medicina (Hematología)		
Centro	Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer y Hospital Universitario de Salamanca		
Despacho	Laboratorio 12 del IBMCC		
Horario de tutorías	Concertar cita por email		
URL Web	<a href="https://ibsal.es/es/tgyc-02-terapia-celular-y-trasplante-c">https://ibsal.es/es/tgyc-02-terapia-celular-y-trasplante-c</a>		
E-mail	<a href="mailto:cabarri@usal.es">cabarri@usal.es</a>	Teléfono	+34 923294812

Profesor	Dr. Juan Jesús Cruz Hernández	Grupo / s	
Departamento	Medicina		
Área de investigación	Medicina )Oncología)		
Centro	Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer y Hospital Universitario de Salamanca		
Despacho	Servicio de Oncología (4ª planta Hospital Universitario)		
Horario de tutorías	Concertar cita por email		
URL Web	<a href="https://ibsal.es/es/canc-01-estudio-sobre-la-predisposicion-y-tratamiento-de-tumores-solidos-c">https://ibsal.es/es/canc-01-estudio-sobre-la-predisposicion-y-tratamiento-de-tumores-solidos-c</a>		
E-mail	<a href="mailto:jjcruz@usal.es">jjcruz@usal.es</a>	Teléfono	+34 923294812

Profesor	Dr. Martín Pérez de Andrés	Grupo / s	
Departamento	Medicina		
Área	Inmunología		
Centro	Edificio I+D+i		
Horario de tutorías	Concertar cita por email		
URL Web	<a href="https://www.cicancer.org/investigador?id=211c1d3e-bed9-4810-8fad-f00caf33b150">https://www.cicancer.org/investigador?id=211c1d3e-bed9-4810-8fad-f00caf33b150</a>		
E-mail	<a href="mailto:mmmar@usal.es">mmmar@usal.es</a>	Teléfono	+34 923294500 5505

Profesora	Dra. Mª Aránzazu Rodríguez Caballero	Grupo / s	
Departamento	Medicina		
Área	Inmunología		
Centro	Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer		
Despacho	Laboratorio 11		
Horario de tutorías	Concertar cita por email		
E-mail	<a href="mailto:arocab@usal.es">arocab@usal.es</a>	Teléfono	+34 923294811

Profesor	Dr. Enrique Montalvillo Álvarez	Grupo / s	
Departamento	Medicina		
Área	Inmunología		
Centro	Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer		
Despacho	Laboratorio 11		
Horario de tutorías	Concertar cita por email		
E-mail	<a href="mailto:emontalvillo@usal.es">emontalvillo@usal.es</a>	Teléfono	+34 923294811

## 2.- Sentido de la materia en el plan de estudios

Bloque formativo al que pertenece la materia
Quinto bloque del curso académico de los cinco en los que se divide el curso académico
Papel de la asignatura dentro del Bloque formativo y del Plan de Estudios
<p>Contribuir a proporcionar formación integral del alumno en el campo de la Biología Celular para iniciar una carrera de investigación y facilitar su incorporación a un programa de Doctorado, a través de la adquisición de <b>todas las competencias transversales del Máster (CG1 a CG4)</b> y de las <b>competencias específicas siguientes</b>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CE2- Los estudiantes entenderán cómo se planifica un ensayo clínico y sus parámetros elementales: población susceptible, criterios de inclusión y exclusión, métodos de evaluación de eficacia y de toxicidad.</li> <li>• CE4- Los estudiantes reconocerán a nivel general los genes y proteínas implicados en todos los procesos tumorales y sus mecanismos básicos de funcionamiento.</li> <li>• CE5- Los estudiantes serán capaces de interpretar los datos biológicos básicos sobre genes y proteínas tumorales para su utilización en la valoración de tumores a nivel clínico y en el desarrollo de aplicaciones de tipo diagnóstico, pronóstico o terapéutico</li> <li>• CE6- Los estudiantes sabrán reconocer las características clínicas y moleculares específicas de los diferentes tipos de cánceres, los métodos diagnósticos y las aproximaciones terapéuticas.</li> <li>• CE7- Los estudiantes conocerán de modo general los métodos que se emplean en el diagnóstico y tratamiento de los diferentes tipos de cánceres.</li> <li>• CE8- Los estudiantes sabrán cómo acceder a información y datos sobre áreas de investigación biológica especializadas y afectas a la Biología Molecular y Celular del Cáncer.</li> <li>• CE10- Los estudiantes serán capaces de integrar nuevos conocimientos en el campo (Biología Molecular del Cáncer) y desarrollar su capacidad de autoaprendizaje.</li> <li>• CE11- Los estudiantes discriminarán entre causa y consecuencia mediante el empleo de la experimentación biológica.</li> <li>• CE12 - Los estudiantes reconocerán los contenidos y el modo de acceso a las principales fuentes de recursos biológicos y principales bases de datos biomoleculares.</li> </ul>
Perfil profesional
Grado de máster en el campo científico de las Ciencias de la Salud

### 3.- Recomendaciones previas

Cumplir con las siguientes recomendaciones de los perfiles de ingreso y requisitos de formación generales del *Máster en Biología y Clínica del Cáncer*: i) haber cursado al menos un grado en el área de Biomedicina (Biología, Biotecnología, Farmacia, Medicina) o ser licenciados en Biología, Bioquímica, Biotecnología, Farmacia o Medicina); ii) interés en la producción científica; iii) recomendable un buen nivel de inglés.

### 4.- Objetivos de la asignatura

Desarrollar los fundamentos de la aplicación actual y futura de los tratamientos oncológicos basados en inmunoterapia, definida como el conjunto de estrategias terapéuticas destinadas a potenciar o mejorar el sistema inmunológico del paciente para que ataque y destruya al tumor.

La asignatura se desarrollará en tres bloques temáticos: en el primero se profundizará en los mecanismos celulares y moleculares que intervienen en la relación entre el sistema inmune y el tumor; en el segundo bloque temático se desarrollarán las nuevas estrategias propuestas de potenciación de la respuesta del sistema inmune frente al tumor y de identificación de nuevos biomarcadores y dianas celulares y moleculares, y finalmente, en el tercer bloque temático se proporcionará información sobre los últimos avances en terapias inmunológicas en diferentes tumores sólidos y hematológicos y sobre otros aspectos relevantes en el manejo clínico de los pacientes sometidos a inmunoterapia antitumoral.

Los objetivos específicos que se persiguen son:

- Explorar las bases biológicas de la respuesta inmune en el contexto de la inmunología tumoral.
- Conocer los componentes del sistema inmune involucrados en la respuesta inmune antitumoral y su modo de acción.
- Entender los mecanismos de escape del tumor al control inmunológico y el valor que tiene en este sentido el microambiente tumoral.
- Comprender las bases de las terapias inmunes antitumorales.
- Conocer los principales resultados derivados de la aplicación de las nuevas estrategias de inmunoterapia antitumoral.

### 5.- Contenidos

#### Clases teóricas:

#### **I - SISTEMA INMUNE Y CÁNCER. PRINCIPIOS GENERALES DE LA INMUNOLOGÍA TUMORAL:**

Tema 1.- Vigilancia inmune antitumoral: el papel del sistema inmune en la respuesta antitumoral

Tema 2.- Mecanismos moleculares de la respuesta inmune: moléculas que median señales coestimuladoras e inhibitoras de la respuesta inmune de interés como dianas terapéuticas en cáncer

Tema 3.- Antígenos tumorales

Tema 4.- Mecanismos de evasión tumoral de la respuesta inmune

Tema 5.- Papel del microambiente tumoral en la progresión local del tumor

Tema 6.- Papel del microambiente tumoral en la capacidad metastásica del tumor

## **II - ESTRATEGIAS Y FUNDAMENTOS DE LA INMUNOTERAPIA ANTITUMORAL:**

Tema 7.- Inmunoterapia antitumoral: generalidades y clasificación de las estrategias empleadas en inmunoterapia contra el cáncer

Tema 8.- Aplicaciones terapéuticas de la modulación de moléculas reguladoras ("immune checkpoint") de la respuesta inmune antitumoral

Tema 9.- Anticuerpos monoclonales y biespecíficos: bases celulares y moleculares de aplicación en terapia antitumoral

Tema 10.- Fundamentos de la vacunación antitumoral con antígenos tumorales y/o células dendríticas

Tema 11.- Terapia celular en cáncer: de los TIL a las células NK y células T-CAR

Tema 12.- Microambiente tumoral: perspectivas futuras como diana inmunoterapéutica

Tema 13.- Estrategias de identificación mediante Proteómica de biomarcadores en inmunoterapia antitumoral

Tema 14.- Estrategias de identificación mediante Proteómica de dianas moleculares en inmunoterapia antitumoral

## **III – APLICACIÓN CLÍNICA DE LA INMUNOTERAPIA ANTITUMORAL:**

Tema 15.- Integración de la inmunoterapia con terapias convencionales (cirugía, radioterapia y quimioterapia)

Tema 16.- Toxicidad asociada a la inmunoterapia antitumoral

Tema 17.- Ensayos clínicos con inmunoterapia en tumores sólidos

Tema 18.- Inmunoterapia con anticuerpos monoclonales en tumores hematológicos

Tema 19.- Inmunoterapia celular adoptiva en cáncer hematológico: Estado actual y futuro del uso de las células T-CAR

Tema 20.- Evaluación y monitorización de la respuesta frente a las nuevas herramientas inmunoterapéuticas empleadas en el tratamiento del cáncer

### **Prácticas de Laboratorio:**

Práctica 1. Citómetro de flujo. Técnicas de marcaje de moléculas de membrana en células del sistema inmune.

Práctica 2. Programas informáticos de análisis de datos obtenidos por citometría de flujo: aplicación en la monitorización de la respuesta inmune.

Práctica 3: Inmunohistoquímica: aplicación en el diagnóstico del cáncer.

Práctica 4: Proteómica.

### **Seminarios:**

Se propondrá a los alumnos que presenten de forma individualizada artículos científicos sobre temas actuales y/o controvertidos en el campo de la "Inmunología y Cáncer", que serán objeto de discusión en conjunto, o bien sobre aspectos relevantes (relacionados con los contenidos de la asignatura) de interés para sus trabajos de fin de máster.

### **Charlas científicas:**

Asistencia y aprovechamiento (evaluable) al menos a una charla científica sobre "Inmunoterapia Antitumoral" impartida por ponentes de prestigio invitados por el profesorado responsable de la asignatura.

## **6.- Competencias a adquirir**

### **Básicas/Generales.**

- Comprensión de los fundamentos básicos de la inmunología tumoral. Adquisición del conocimiento esencial de las bases de la inmunoterapia y su aplicación en el tratamiento de los tumores. Capacidad de comprensión y crítica de información científica en inmunología tumoral e inmunoterapia. Capacidad de integrar los conocimientos para poder valorar los resultados derivados de la aplicación de las inmunoterapias en Oncología

- Capacidad de analizar críticamente, exponer de forma sintética y debatir trabajos de investigación publicados relevantes en el campo de la inmunología tumoral o de la inmunoterapia antitumoral

#### Específicas.

Adquisición de destreza práctica y capacidad de interpretar los resultados de las técnicas de laboratorio de estudio de la célula tumoral de interés en inmunología tumoral / inmunoterapia antitumoral.

#### Transversales.

### 7.- Metodologías docentes

El alumno deberá asistir a las sesiones teóricas evaluables del curso, habiendo leído y comprendido previamente la bibliografía recomendada; la primera sesión se centrará en el planteamiento de las sesiones y su organización, y en proporcionar una visión general de los contenidos del curso.

El alumno deberá asistir a las prácticas.

El alumno deberá asistir a los seminarios en los que cada alumno expondrá un trabajo reciente o controvertido publicado en una revista científica, de interés de acuerdo con los contenidos de la asignatura, y se establecerá un diálogo crítico evaluable con el resto de los alumnos y con el profesor.

Asimismo, el alumno deberá asistir y participar en las charlas científicas que se organicen, centradas en un aspecto concreto relacionado con los objetivos de la asignatura.

### 8.- Previsión de distribución de las metodologías docentes

	Horas dirigidas por el profesor		Horas de trabajo autónomo	HORAS TOTALES
	Horas presenciales.	Horas no presenciales.		
Sesiones magistrales	15		30	<b>45</b>
Prácticas	- En aula			
	- En el laboratorio	3	1	<b>4</b>
	- En aula de informática	1		<b>1</b>
	- De campo			
	- De visualización (visu)			
Seminarios				
Exposiciones y debates	1			<b>1</b>
Tutorías	0.5	0.5		<b>1</b>
Actividades de seguimiento online			6	<b>6</b>
Preparación de trabajos			5	<b>5</b>
Otras actividades: Charlas científicas	1			<b>1</b>
Exámenes	1		10	<b>11</b>
<b>TOTAL</b>	<b>22.5</b>	<b>0.5</b>	<b>52</b>	<b>75</b>

### 9.- Recursos

Libros de consulta para el alumno
No procede
Otras referencias bibliográficas, electrónicas o cualquier otro tipo de recurso.
<ul style="list-style-type: none"><li>Almagro JC, Daniels-Wells TR, Perez-Tapia SM <i>et al.</i> Progress and challenges in the design and clinical development of antibodies for cancer therapy. <i>Front Immunol</i> 2018; 8: art 01751.</li><li>Borst J, Ahrends T, Babala N, <i>et al.</i> CD4+ T cell helper in cancer immunology and immunotherapy. <i>Nat Rev Immunol</i> 2018; 18: 635.</li><li>Cuesta-Mateos C, Alcaraz-Serna A, Somovilla-Crespo B, <i>et al.</i> Monoclonal antibody therapies for hematological malignancies: not just lineage-specific targets. <i>Front Immunol</i> 2018; 8: art 01936.</li><li>Farhood B, Najafi M, Mortezaee K. CD8+ cytotoxic T lymphocytes in cancer immunotherapy: A review. <i>J Cell Physiol</i> 2019; 234: 8509.</li><li>Gao J, Bernatchez C, Sharma P <i>et al.</i> Advances in the development of cancer immunotherapies. <i>Trends in Immunology</i> 2013; 34: 90.</li><li>Kartikasari A, Prakash M, Cox M, <i>et al.</i> Therapeutic cancer vaccines - T cell responses and epigenetic modulation. <i>Front Immunol</i> 2019; 9: art 03109</li><li>Koury J, Lucero M, Cato C <i>et al.</i> Immunotherapies: exploiting the immune system for cancer treatment. <i>J Immunol Res</i> 2018; Vol 2018, art ID 9585614, 16 pages, 2018.</li><li>Marabelle A, Tselikas L, de Baere T, <i>et al.</i> Intratumoral immunotherapy: using the tumor as the remedy. <i>Ann Oncol</i> 2017; 28: xii33.</li><li>Meric-Bernstam F, Larkin J, Tabernero J, Bonini C. Enhancing anti-tumour efficacy with immunotherapy combinations. <i>Lancet</i>. 2021 Mar 13;397(10278):1010-1022.</li><li>Mohme M, Riethdorf S, Pantel K. Circulating and disseminated tumour cells – mechanisms of immune surveillance and scape. <i>Nat Rev Clin Oncol</i> 2017; 14: 155.</li><li>Spranger S. Mechanisms of tumor escape in the context of the T-cell-inflamed and the non-T-cell-inflamed tumor microenvironment. <i>Int Immunol</i> 2016; 28: 383.</li></ul>

## 10.- Evaluación

Las pruebas de evaluación que se diseñen deberán evaluar si se han adquirido las competencias descritas, por ello, es recomendable que al describir las pruebas se indiquen las competencias y resultados de aprendizaje que se evalúan.

Consideraciones Generales
<b>Evaluación continua:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Asistencia a las clases teóricas, seminarios, prácticas y tutorías</li><li>- Participación y debate en las clases/seminarios/prácticas</li><li>- Evaluación continua</li></ul> <b>Examen escrito (prueba de peso):</b> Examen que constará de preguntas de tipo test. <b>Preparación individual y exposición oral de forma crítica de trabajo de revisión publicado.</b>
Criterios de evaluación
Examen escrito final sobre los contenidos de las clases teóricas: (45% de la nota final).



Evaluación de la participación activa en las sesiones teóricas, prácticas y seminarios (20% de la nota final).

Preparación y presentación de una sesión de revisión de un tema de interés en el ámbito de los objetivos del curso, a partir de la discusión de un artículo publicado (dirigido y asesorado por el tutor) (30% de la nota final).

Realización de la evaluación del curso por escrito (5% de la nota final).

Instrumentos de evaluación

Recomendaciones para la evaluación.

Recomendaciones para la recuperación.

Al alumno que no haya superado la asignatura (mínimo de 5 sobre 10) se le respetará la nota obtenida en la evaluación continuada y en la preparación y exposición del trabajo. Deberá entonces presentarse a un nuevo examen escrito sobre los conocimientos teórico-prácticos de la asignatura.