



PRESENTACIÓN

Desarrollo de medicamentos de terapias avanzadas

Las Terapias Avanzadas definen una serie de medicamentos biológicos basados en el uso de la Terapia Génica, la Terapia Celular Somática y la Ingeniería de Tejidos que se están desarrollando en los últimos tiempos con el objeto del tratamiento de todo tipo de enfermedades. La asignatura de desarrollo de medicamentos de terapias avanzadas pretende introducir al alumno en el campo de la producción de este tipo de medicamentos, desde la legislación que les aplica, los sistemas de calidad y las Normas de Correcta Fabricación, la infraestructura que se requiere, el desarrollo preclínico necesario para la aprobación como producto en investigación, la investigación clínica, los ensayos clínicos que se están realizando y su registro final.

Profesores:

Enrique J. Andreu (RESPONSABLE) (andreu@unav.es) Área de Terapia Celular (ATC) - CUN

Susana Inogés (sinoges@unav.es) ATC / Inmunología e Inmunoterapia - CUN

Ascensión López Díaz de Cerio (aslopez@unav.es) ATC / Inmunología e Inmunoterapia - CUN

Créditos: 3 ECTS

Titulación: Máster en Investigación Biomédica

Módulo: Módulo II: especialidad

Materia: Especialidad en Medicina Regenerativa y Terapias Avanzadas

Departamento, Facultad: Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina

Organización temporal: primer semestre

Horario, aula: especificado en el [Calendario del Máster](#)

Tipo de asignatura: obligatoria en la especialidad de Medicina Regenerativa y Terapias Avanzadas y optativa para el resto de las especialidades

- Idiomas: castellano

COMPETENCIAS

Competencias básicas

- 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.



Universidad de Navarra

- 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.

Competencias generales

- CG1: Abordar un reto biomédico en profundidad, desde distintos puntos de vista, identificando el estado de la ciencia actual.
- CG2: Identificar una cuestión o hipótesis significativa sobre un tema o problema biomédico y plantear los pasos que habría que dar para resolver dicha cuestión.
- CG3: Poseer la capacidad creativa y la originalidad para poder dar respuesta a las preguntas que plantea la investigación biomédica.
- CG4: Saber seleccionar y utilizar las técnicas adecuadas para desarrollar de manera eficaz y precisa un trabajo de investigación en biomedicina.
- CG5: Tener capacidad técnica para obtener resultados precisos y reproducibles a partir de los cuales se puedan sacar conclusiones válidas y objetivas en el área de biomedicina.
- CG6: Poseer capacidad crítica, tanto en la lectura de la literatura científica biomédica, como en la interpretación de los resultados experimentales.
- CG9: Trabajar en equipo con distribución de funciones y participación en reuniones de trabajo contribuyendo a la resolución de los problemas del ámbito biomédico y a la consecución de los objetivos del grupo de trabajo.

Competencias de la especialidad

- CE1: Conocer los principios éticos que rigen la investigación en biomedicina para ser capaz de aplicarlos a la hora de diseñar, realizar, publicar y evaluar trabajos de experimentación biomédica.
- CE2: Conocer las herramientas y técnicas de expresión oral y escrita propias del lenguaje científico en biomedicina para ser capaz de aplicarlas a lo largo del desarrollo del Máster.
- CE3: Adquirir una visión global de la metodología general utilizada en la investigación biomédica, así como de las normas y procedimientos que permiten trabajar con seguridad en un laboratorio de investigación.
- CE5: Aplicar el método científico y adquirir habilidades en el manejo de la legislación, fuentes de información, bibliografía, instrumentos y técnicas y demás aspectos que se consideran necesarios para diseñar, realizar, publicar y evaluar ensayos que estén de acuerdo con las normas éticas y de seguridad propias de experimentación en biomedicina.
- CEE1: Tener una visión general sobre cuáles son los distintos tipos de medicamentos de terapias avanzadas basados en genes, células o tejidos y su diferente origen.



- CEE2: Conocer las bases moleculares y celulares de las terapias avanzadas, así como las herramientas y técnicas utilizadas en este tipo de investigación.
- CEE3: Conocer el estado de la ciencia en la aplicación de las terapias avanzadas a problemas clínicos actuales, así como las limitaciones y los retos que presentan.
- CEE4: Profundizar en las características moleculares y los mecanismos básicos de la diferenciación de las células madre.
- CEE5: Entender el objeto de la utilización de la terapia génica como medicamento y sus posibles mecanismos de acción.
- CEE6: Profundizar en el tipo de manipulación al que pueden estar sometidos células o tejidos para su utilización en seres humanos en función del tipo de acción deseada, farmacológica, inmunológica, metabólica o reparadora.
- CEE7: Comprender los materiales, la composición, las estrategias y los tipos de manipulación para generar productos de ingeniería tisular aplicados a regenerar, restaurar o reemplazar un tejido humano.
- CEE8: Integrar los distintos niveles de conocimiento para entender cómo se genera un medicamento de terapia avanzada, desde la investigación básica a la clínica.

PROGRAMA

1. Legislación y normativa. (*E. J. Andreu*, 1 h)
2. Infraestructura de salas blancas. (*E. J. Andreu*, 2.5 h)
3. Normas de correcta fabricación de medicamentos de terapias avanzadas (MTA). (*E. J. Andreu*, 2.5 h)
4. Requerimientos para la utilización de los medicamentos de terapias avanzadas: Documentación necesaria (PEI, Manual del investigador, solicitud de autorización de producción del MTA) (*A. López*, 1h)
5. Requerimientos para la utilización de terapias avanzadas: Ensayo clínico. (*A. López*, 1h)
6. Terapia celular con células mesenquimales trocales (*E.J. Andreu*, 2h).
7. Terapia celular en dermatología. (*E. J. Andreu*, 1 h)
8. Terapia celular en oftalmología (*E.J. Andreu*, 1 h)
9. Aplicaciones de la inmunoterapia activa en cáncer (*A. López*, 2h)
10. Aplicaciones de la inmunoterapia adoptiva en cáncer (*S. Inogés*, 2h)
11. Nuevas aproximaciones: estrategias combinadas con MTA (*S. Inogés*, 1h)
12. Aplicaciones de MTA (medicamentos de terapia avanzada) en enfermedades autoinmunes (*A. López*, 1h)
13. Aplicaciones de MTA en infecciones (*S. Inogés*, 1h)
14. Evaluación y monitorización de los pacientes tratados con estrategias de Inmunoterapia (*S. Inogés*, 1h)
15. Visita al laboratorio GMP del Área de terapia celular. (*S. Inogés*, 1 h)

ACTIVIDADES FORMATIVAS

Metodología

Asignatura de 3 ECTS que equivalen a 75 horas.

1. Actividades presenciales (22 horas)

- Clases teóricas (21 horas)
- Examen (1 hora)



2. Actividades no presenciales (53 horas)

- Trabajo autónomo del alumno (53 horas)

EVALUACIÓN

Evaluación

- Presencia activa (30%)
- Examen (70%): el examen constará de 70 preguntas tipo test de 4 opciones, sin puntuar negativamente las respuestas falladas

Recuperación

En caso de que el alumno no consiga el aprobado con la suma de la puntuación de la asistencia a las clases, el examen, más el trabajo presentado, deberá rehacer el trabajo con las correcciones propuestas y defenderlo en una exposición oral.

Notas:

10 - 9,0: sobresaliente (SB)

8,9 - 7,0: notable (NT)

5,0 - 6,9: aprobado (AP)

0 - 4,9: suspenso (SS)

Se podrá conceder una Matrícula de Honor entre aquellos alumnos cuya calificación sea igual o superior a 9.

- Todos los alumnos que no superen el 5 tienen derecho a una convocatoria extraordinaria.

HORARIOS DE ATENCIÓN

- Lunes y miércoles de 16:00 a 18:00, previo aviso por e-mail.

BIBLIOGRAFÍA

Fernández-Santos ME, et al. Optimization of Mesenchymal Stromal Cell (MSC) Manufacturing Processes for a Better Therapeutic Outcome. *Front Immunol.* 2022 Jun 9;13:918565. doi: 10.3389/fimmu.2022.918565. PMID: 35812460; PMCID: PMC9261977.

Soria-Juan B, et al. Efficacy and safety of intramuscular administration of allogeneic adipose tissue derived and expanded mesenchymal stromal cells in diabetic patients with critical limb ischemia with no possibility of revascularization: study protocol for a randomized controlled double-blind phase II clinical trial (The NOMA Trial). *Trials.* 2021 Sep 6; 22(1):595. PMID 34488845.



López-Díaz de Cerio A, et al. Preclinical Evaluation of the Safety and Immunological Action of Allogeneic ADSC-Collagen Scaffolds in the Treatment of Chronic Ischemic Cardiomyopathy. *Pharmaceutics*. 2021 Aug 17;13(8):1269. PMID 34452230. A.

Campo A, et al. Endobronchial autologous bone marrow-mesenchymal stromal cells in idiopathic pulmonary fibrosis: a phase I trial. *ERJ Open Res*. 2021 Jun 28;7(2):00773-2020. PMID 34195252. A.

Sánchez-Guijo F, et al. Adipose-derived mesenchymal stromal cells for the treatment of patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia requiring mechanical ventilation. A proof of concept study. *EClinicalMedicine*. 2020 Aug;25:100454. PMID 32838232. A.

García-Arranz M, et al. FISPAC Collaborative Group. Autologous adipose-derived stem cells for the treatment of complex cryptoglandular perianal fistula: A randomized clinical trial with long-term follow-up. *Stem Cells Transl Med*. 2020 Mar;9(3):295-301. PMID 31886629. A.

Soria-Juan B, et al. Collaborative Working Group "Noma Project Team" Cost-Effective, Safe, and Personalized Cell Therapy for Critical Limb Ischemia in Type 2 Diabetes Mellitus. *Front Immunol*. 2019 Jun 4;10:1151. PMID 31231366. Review.

Willekens B, et al. RESTORE consortium. Tolerogenic dendritic cell-based treatment for multiple sclerosis (MS): a harmonised study protocol for two phase I clinical trials comparing intradermal and intranodal cell administration. *BMJ Open*. 2019 Sep 9;9(9):e030309. PMID 31501122. A.

Lamo-Espinosa JM, et al. Intra-articular injection of two different doses of autologous bone marrow mesenchymal stem cells versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: long-term follow up of a multicenter randomized controlled clinical trial (phase I/II). *J Transl Med*. 2018 Jul 31;16(1):213. PMID 30064455. A.

Baixauli J, et al. (2016) Safety and efficacy of high doses of autologous mesenchymal stromal cells derived from adipose tissue in patients with fistulous Crohn's disease: a phase I-II clinical trial. *Colorectal Disease*, CDI-00664-2016 (Sometime a publicación)

Lamo-Espinosa JM, et al. (2016) Intra-articular injection of two different doses of autologous bone marrow mesenchymal stem cells versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: Multicenter randomized controlled clinical trial (phase I/II). *Journal of Translational Medicine*, 14(1):246

D'Avola D, et al. (2016) Phase 1-2 pilot clinical trial in patients with decompensated liver cirrhosis treated with bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *Transl Res.*: S1931-5244(16)00063-3; doi:10.1016/j.trsl.2016.02.009

Pedro Redondo, et al. (2015) Efficacy of Autologous Melanocyte Transplantation on Amniotic Membrane in Patients With Stable Leucoderma: A phase I-II, Randomized, Intraindividually Controlled Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 151(8):897-9

Zabaleta A. et al. (2015) Clinical testing of a dendritic cell targeted therapeutic vaccine in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Molecular Therapy-Methods & Clinical Development*, 2, 15006; doi:10.1038/mtm.2015.6

Sara Llufrú, et al. (2014) Randomized Placebo-Controlled Phase II Trial of Autologous Mesenchymal Stem Cells in Multiple Sclerosis. *PLoS ONE* 12/2014; 9(12):e113936



Universidad
de Navarra

Sánchez-Guijo F, et al. (2014) Sequential third-party mesenchymal stromal cell therapy for refractory acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 20(10):1580-5

Pastor F, et al. (2013) CD28 aptamers as powerful immune response modulators. *Mol Ther Nucleic Acids*. 11;2:e98.

Diez Valle R, et al. (2012) Dendritic cell vaccination in glioblastoma after fluorescence-guided resection. *World J Clin Oncol* 3:142-149.

Soldevilla M, et al. (2012) Biological Efficacy of a Dendritic Cell-Based Vaccine in a Patient with Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Cancer Research Updates*, 1: 122-128.

Perez Simon JA, et al. (2011) Mesenchymal stem cells expanded in vitro with human serum for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease: results of a phase I/II clinical trial. *Haematologica*. 96(7):1072-6.

Guía de Normas de Correcta Fabricación de la Unión Europea: medicamentos de uso humano y uso veterinario. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

<http://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/home.htm#intro>