

Programa del Curso “ONCOLOGÍA PERSONALIZADA Y DE PRECISIÓN, EN ADULTOS”

Los avances en el conocimiento y la tecnología están remodelando la atención médica, ofreciendo a los médicos los medios para rastrear con precisión la enfermedad de los pacientes con cáncer. Mejorar diferentes brechas de conocimiento, así como construir la infraestructura necesaria en los sistemas de salud, mejorarán la calidad de la atención médica en general. Necesitamos una transformación profunda de los sistemas de salud, a escala global, para satisfacer estas demandas y mejorar la atención al paciente.

Los estudios con los avances biotecnológicos han permitido la identificación de características biológicas únicas y complejas asociadas con la carcinogénesis y la invasión tumoral. Los biomarcadores como el perfil de ADN y ARN tumoral, los marcadores inmunitarios y los análisis proteómicos y metabolómicos se utilizan para identificar estas características integrales y optimizar la terapia contra el cáncer en pacientes individuales. Tomando en cuenta esto, se han realizado un gran número de ensayos de medicina de precisión, los cuales en su mayoría demostraron que la terapia dirigida combinada se asocia con resultados clínicos superiores. Asimismo, estos ensayos se han enfocado a cambios dinámicos en las alteraciones biológicas del tumor en la fase de postratamiento, para eliminar la enfermedad residual mínima y erradicar los subclones tumorales que confieren resistencia al tratamiento total. La obtención de información, análisis de datos y que estos biomarcadores integrales del paciente sean indicadores accionables, es actualmente, facilitada por profesionales/software y equipos multidisciplinarios con capacidades avanzadas en procesamiento de datos informáticos y dominios de inteligencia artificial.

Objetivo general:

Analizar las bases genómicas, epigenómicas, proteómicas, metabolómicas, de redes moleculares intracelulares de señalización, vinculadas a las características fenotípicas clínicas y patofisiológicas de los principales tumores malignos que afectan al ser humano adulto y emplearlas como biomarcadores utilizables clínicamente para el tratamiento, prevención y pronóstico de los pacientes con cáncer”

Objetivos particulares:

- Conocer los conceptos clínicos de causalidad, diagnóstico tisular/celular/ subcelular y molecular de los principales tumores benignos y malignos que se desarrollan en los seres humanos.
- Identificar las principales alteraciones celulares/moleculares intratumorales y extratumorales (micro y macroambiente tisulares) que participan en su patogénesis en las fases de desarrollo y progresión, y su utilización como blanco de intervencionismo terapéutico.
- Conocer los principales avances científicos biomédicos, tecnológicos en el diagnóstico y tratamientos médicos actuales y en investigación clínica y experimental que intervienen en las estrategias de la atención médica personalizada de precisión de los pacientes portadores de los diferentes tumores malignos.
- Investigar el “estado del arte” científico relacionado al estudio personalizado de precisión de un paciente portador de un cáncer específico del adulto.

Tema	Contenido teórico
1	Estado de salud y enfermedad como un sistema biológico complejo. Homeostasis y homeodinamia en la salud y enfermedad de un individuo. Historia natural de la enfermedad oncológica a nivel macro, micro, nanoscópico, y de las alteraciones en el funcionamiento de los procesos celulares.
2	Presentación clínica del cáncer en las poblaciones humanas; patrones, impactos, abordajes, diagnóstico, tratamiento. Cáncer como enfermedad causada por alteraciones genómicas/proteómicas. Factores asociados al desarrollo del cáncer en adultos y niños.
3	Fisiopatogénia celular/tisular del cáncer. Hallmarks del cáncer. Vías moleculares de señalización oncogénicas. Heterogeneidad celular en un tumor.
4	Fisiopatogénia intracelular: genética, genómica, epigenética, transcriptómica, metabolómica, proteómica, interactómica, etc.
5	Fisiopatogénia genómica: Cambios genéticos: daños y mutaciones en el DNA. Principales tipos de alteraciones genéticas locales (sustituciones de bases, inserciones/deleciones, alteraciones en el número de copias, rearrreglos y translocaciones), regionales y múltiples (carga mutacional del tumoral-TMB, inestabilidad microsatelital, pérdida de la heterocigocidad, etc.). Genes impulsores/conductores y pasajeros del cáncer. Perfiles y firmas mutacionales. Cromotripsis.
6	Principales avances del conocimiento y tecnológicos traslacionales en Biología que han impactado en beneficio de la atención de la salud y enfermedad: qPCR, PCR digital, secuenciación del DNA y RNA de siguiente generación, edición del genoma, CRISPR-Cas9, Organoides, iPSCs y estrategias de medicina regenerativa, determinaciones epigenómicas, análisis genómicos y proteómicos con software bioinformáticos, Big Data, Bases de datos, Software de Inteligencia Artificial, Biobancos, software en el diseño de fármacos, microbioma y metagenómica, (dos sesiones).
7	Variaciones estructurales y funcionales cromosómicas, genómicas, epigenómicas y proteómicas en las células <i>germlines</i> , y en las células somáticas de los individuos humanos adultos. Proyectos HapMap, de los 1000 Genomas, ENCODE/EPIGENOME ROADMAP, El proyecto Expresión Genómica Tisular (Genotype-Tissue Expression-GTEx), Transcriptoma, Proyectos 100,000 Genomas y Proteoma humano. Plantilla del genoma humano de referencia. Proyecto Pan-Cancer.
8	Mecanismos inductores de mutaciones. Variaciones estructurales y funcionales genómicas, epigenómicas y proteómicas en las células somáticas y se susceptibilidad a la respuesta inmune, afectadas por una enfermedad oncológica. Patología molecular.
9	Perfiles genómicos de los principales tipos de tumores malignos de los adultos/niños: Lesiones del ADN, mutaciones y sobreexpresión de genes conductores y genes no conductores. Carga mutacional del tumor.
10	Perfiles epigenómicos de los principales tipos de tumores malignos de los adultos: metilación de genes supresores, alteraciones en la configuración de la cromatina. RNAs no codificantes, alteración en los perfiles transcriptómicos, proteómicos y metabolómicos de los principales tipos de tumores malignos de los adultos.

11	Principales vías de señalización intracelular oncogénicas. Correlación con el comportamiento clínico biológico de los principales tipos de tumores malignos de los adultos.
12	Metodologías de análisis genómico de segunda y tercera generación en el estudio global del paciente y del tumor maligno específico. GWAS. Análisis bioinformático. Algoritmos integrales de estudio. DNA circulante, exosomas. Inteligencia artificial en la investigación del cáncer y en la Oncología de precisión. Paneles avanzados de genes impulsores de diferentes tipos de cáncer.
13	Estrategias para el diseño de fármacos para la terapia blanco molecular. Inhibidores enzimáticos. Pruebas in silico. Valoración en organoides y ensambloides, y su combinación en modelos de ratones inmunocomprometidos. Análisis multiómico unicelular. Genómica y transcriptómica espacial. Organización y regulación 3D en la biología del cáncer y el tratamiento personalizado de precisión. Integración de la patología tisular y la genómica con análisis multiómico. Bioimpresión 3D en cáncer (dos sesiones).
14	Armamentarium terapéutico clásico y moderno anti-neoplásico en la etapa de la Medicina Personalizada de Precisión. Farmacogenómica. Terapia blanco molecular en pacientes con cáncer y en otros modelos de enfermedad. Enfermedad tumoral mínima residual. Biopsia líquida. Ensayos clínicos basados datos agnósticos del tumor (<i>umbrella y basket</i>), etc.; nanoestructuras, biológicos sintéticos (dos sesiones).
15	Bases del sistema inmunológico del paciente en respuesta al tumor maligno. Epítopes tumorales, respuesta celular y molecular. Valoración <i>in vitro</i> de la respuesta. Identificación de las poblaciones celulares, manipulación de la respuesta inmunitaria.
16	Evaluación y fortalecimiento de la respuesta inmunitaria del paciente adulto portador de un tumor maligno. Tumores infiltrados o no de las poblaciones linfocitarios (hot y cold) Inmunoscore, Pan-cancer immune profiling panel: estrategias de inmunoterapia. Modelos exitosos de inmunoterapia en los pacientes con cáncer y en otros modelos de enfermedad. Anticuerpos monoclonales conjugados con medicamentos. Vacunas preventivas y terapéuticas.
17	Software para alineamiento de secuencias genómicas y proteómicas (BLAST, FASTA). Análisis del perfil genómico integral de los tumores con software avanzados para identificar opciones de tratamiento (Foundation Medicine-Roche, y empresas colaboradoras, etc).
18	Terapia génica y celular y estrategias de medicina regenerativa en el tratamiento de enfermedades oncológicas.
19	Antecedentes y Criterios globales para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes adultos con cáncer en la etapa de la Medicina Personalizada de Precisión. Cirugía de precisión, Radioterapia de precisión, Quimioterapia de precisión. Tipos recientes de ensayos clínicos.
20	Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con Leucemias, Linfomas en la etapa de la Oncología Personalizada de Precisión (OPP).
21	Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con Cáncer de mama en la etapa de la OPP.
22	Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con Cáncer de pulmón en la etapa de la OPP.
23	Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con Cáncer de colon en la etapa de la OPP.

24	Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con Cáncer de tubo digestivo alto en la etapa de la OPP.
25	Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con Sarcomas en la etapa de OPP.
26	Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con Cáncer Ginecológico en la etapa de la OPP.
27	Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con Cáncer en Cabeza y Cuello en la etapa de OPP.
28	Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con Cáncer Urotelial en la etapa de OPP.
29	Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con Cáncer de primario no conocido.
30	Cáncer hereditario. Bases moleculares de los principales síndromes de predisposición hereditaria al cáncer. Riesgo de padecer cáncer de los familiares con cáncer. Asesoramiento genético y medidas de seguimiento.
31	Aplicación de la MPP y de la OPP y transformación digital del Sistema de Salud en países europeos, USA y Argentina. Bases de datos clínicos-perfiles genómicos (p.e. plataforma Flatiron Health).
32	Constitución de “Comités/juntas” multidisciplinarias de valoración clínica molecular tumoral (molecular tumor boards) en los Hospitales Oncológicos, constituidas por oncólogos clínicos, patólogos, genetistas consultores, bioinformáticos, biólogos moleculares, principalmente.
33	Portales digitales reconocidos para el respaldo de decisiones clínicas en los casos de los “Comités/juntas” de decisión clínica del modelo de oncología de precisión (p.e. Molecular Tumor Board Portal, NAVIFY Board Solution).

Justificación:

La Oncología Personalizada de Precisión (OPP) es un área científica en expansión y con creciente impacto social. La OPP profundiza en el conocimiento y vinculación de los mecanismos moleculares, bioquímicos, genéticos, epigenéticos, proteómicos y fisiopatológicos con los aspectos clínicos de los pacientes con enfermedades oncológicas y en el desarrollo de nuevos procedimientos que permitan su mejor prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento clínico.

Oportunidades de ofrecer el curso:

Proporciona a los estudiantes un acercamiento, un intercambio y aprendizaje de conceptos y de herramientas biotecnológicas de la Oncología Personalizada de Precisión, los cuales les permitirán ampliar su perfil profesional en la atención moderna de los pacientes con enfermedades oncológicas y en su interrelación con las áreas de la investigación clínica y biomédica correspondientes.

Recursos humanos, materiales y financieros:

Profesores competitivos en temas de OPP, información documental y digital relacionada

Modalidades de operación del programa:

Sesiones presenciales de dos horas. Participación interactiva de los alumnos con los profesores en las sesiones. Trabajo académico pre- y pos-sesión de los participantes del curso. Se requiere acceso al uso de internet y proyector, en cada una de las sesiones del programa.

Lugar en el que se impartirá:

Instalaciones de la Facultad de Medicina UNAM

Duración, fecha y horarios:

40 horas

Cupo mínimo y máximo:

20 alumnos mínimo, 30 alumnos máximo

Participación y acreditación del curso:

Para acreditar el curso se requiere un porcentaje mínimo de 80% asistencia y participación, y elaborar entregar un manuscrito de revisión del “estado de arte” del estudio molecular de una enfermedad oncológica específica.

Antecedentes requeridos a los participantes: Médicos especialistas o en formación en Oncología, cirujanos, médicos quimioterapeutas y radioterapeutas; Doctores, Maestros o estudiantes de doctorado de áreas en Biomedicina interesados en las diferentes áreas de la Oncología Personalizada de Precisión

Profesor Titular:

Dr. Víctor M. Valdespino Gómez

Bibliografía, documentos y materiales necesarios y aconsejables:

- van de Stolpe A, et al..**RNA Based Approaches to Profile Oncogenic Pathways From Low Quantity Samples to Drive Precision Oncology Strategies. Front Genet. 2020; 11: 598118.
- Fernandez-Rozadilla C et al. ,**Tumor Profiling at the Service of Cancer Therapy. Front Oncol. 2020; 10: 595613
- Yiming Zhong, Feng Xu, Jinhua Wu, Jeffrey Schubert, Marilyn M. Li**Application of Next Generation Sequencing in Laboratory Medicine Ann Lab Med. 2021 Jan; 41(1): 25–43
- Zunnan Huang, Xiao Jun Yao, Ruo-Xu Gu.Editorial: Computational Approaches in Drug Discovery and Precision Medicine Front Chem. 2020; 8: 639449.
- Monsivais, D., Vasquez, Y.M., Chen, F. et al. Mass-spectrometry-based proteomic correlates of grade and stage reveal pathways and kinases associated with aggressive human cancers. Oncogene (2021). <https://doi.org/10.1038/s41388-021-01681-0>
- Le Tourneau C, et al. Molecular profiling in precision medicine oncology. Nat Med. 2019. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0442-2>
- Boix CA, et al. Regulatory genomic circuitry of human disease loci by integrative epigenomics. Nature 2021;590:300-307

- Perkel JM. Single-cell analysis enters in the multiomic age. *Nature* 2021;595:614.
- Bhinder B, Gilvary C, Madhukar N, Elemento D. Artificial intelligence in cancer research and Precision Medicine. *Cancer Discov* 2021;11:900.
- Jain KK .Personalized Immuno-Oncology. *Med Princ Pract.* 2021;30(1):1-16. doi: 10.1159/000511107.
- Blass E, Ott PA. Advances in the development of personalized neoantigen-based therapeutic cancer vaccines.*Nat Rev Clin Oncol.* 2021 Apr;18(4):215-229. doi: 10.1038/s41571-020-00460-2.
- Bhinder B, et al.Artificial Intelligence in Cancer Research and Precision Medicine.*Cancer Discov.* 2021 Apr;11(4):900-915. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-0090.
- Di Nicolantonio F et al. Precision oncology in metastatic colorectal cancer - from biology to medicine. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021 Aug;18(8):506-525. doi: 10.1038/s41571-021-00495-z.
- Letai A et al.Functional precision oncology: Testing tumors with drugs to identify vulnerabilities and novel combinations. *Cancer Cell.* 2022 Jan
- Kato S et al. Cancer of Unknown Primary in the Molecular Era. *Trends Cancer.* 2021 May;7(5):465-477. doi: 10.1016/j.trecan.2020.11.002.
- Majeed U et al. Targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer: current advances and future trends. *J Hematol Oncol.* 2021 Jul 8;14(1):108. doi: 10.1186/s13045-021-01121-2.
- Annaratone L et al. Basic principles of biobanking: from biological samples to precision medicine for patients. *Virchows Arch.* 2021 Aug;479(2):233-246. doi: 10.1007/s00428-021-03151-0.
- Virgolini I et al. Precision Medicine in Hematology 2021: Definitions, Tools, Perspectives, and Open Questions. *Hemasphere.* 2021 Feb 17;5(3):e536. doi: 10.1097/HS9.0000000000000536. eCollection 2021
- Sharma S et al. Precision diagnostics: integration of tissue pathology and genomics in cancer. *Pathology.* 2021 Dec;53(7):809-817. doi: 10.1016/j.pathol.2021.08.003.
- Fernandez-Rozadilla C et al. Tumor Profiling at the Service of Cancer Therapy. *Front Oncol.* 2021 Jan 11;10:595613. doi: 10.3389/fonc.2020.595613. eCollection 2020.
- Theocharopoulos C et al. Antibody-Drug Conjugates: Functional Principles and Applications in Oncology and Beyond. *Vaccines (Basel).* 2021 Sep 29;9(10):1111. doi: 10.3390/vaccines9101111.
- Jäger N. Bioinformatics workflows for clinical applications in precision oncology. *Semin Cancer Biol.* 2022 Sep;84:103-112. doi: 10.1016/j.semcancer.2020.12.020.
- Adashek JJ et al. From Tissue-Agnostic to N-of-One Therapies: (R)Evolution of the Precision Paradigm. *Trends Cancer.* 2021 Jan;7(1):15-28. doi: 10.1016/j.trecan.2020.08.009.
- Supplitt S et al. Current Achievements and Applications of Transcriptomics in Personalized Cancer Medicine. *Int J Mol Sci.* 2021 Jan 31;22(3):1422. doi: 10.3390/ijms22031422.
- Normanno N et al. Cancer Biomarkers in the era of precision oncology: Addressing the needs of patients and health systems.*Semin Cancer Biol.* 2022 Sep;84:293-301. doi: 10.1016/j.semcancer.2021.08.002.
- Najjar S, Allison KH. Updates on breast biomarkers. *Virchows Arch.* 2022 Jan;480(1):163-176. doi: 10.1007/s00428-022-03267-x.

- Nikanjam M et al. Liquid biopsy: current technology and clinical applications. *J Hematol Oncol.* 2022 Sep 12;15(1):131. doi: 10.1186/s13045-022-01351-y.
- Dimitri A et al. Engineering the next-generation of CAR T-cells with CRISPR-Cas9 gene editing. *Mol Cancer.* 2022 Mar 18;21(1):78. doi: 10.1186/s12943-022-01559-z.PMID:
- ***** Wang Y, Zheng D The importance of precision medicine in modern molecular oncology. *Clin Genet.* 2021 Sep;100(3):248-257. doi: 10.1111/cge.13998. Epub 2021 Jun 2.
- Lin MJ et al. Cancer vaccines: the next immunotherapy frontier. *Nat Cancer.* 2022 Aug;3(8):911-926. doi: 10.1038/s43018-022-00418-6. Epub 2022 Aug 23.PMID:
- Advani D et al. Precision Oncology, Signaling, and Anticancer Agents in Cancer Therapeutics. *Anticancer Agents Med Chem.* 2022;22(3):433-468. doi: 10.2174/1871520621666210308101029.
- ***** Fountzilas E et al. Clinical trial design in the era of precision medicine. *Genome Med.* 2022 Aug 31;14(1):101. doi: 10.1186/s13073-022-01102-1.
- **** Roelofsen LM et al. Multimodal predictors for precision immunotherapy. *Immuno-oncol Technol.* 2022 Mar 1;14:100071. doi: 10.1016/j.iotech.2022.100071. eCollection 2022 Jun.
- ***** Jäger N. Bioinformatics workflows for clinical applications in precision oncology. *Semin Cancer Biol.* 2022 Sep;84:103-112. doi: 10.1016/j.semcancer.2020.12.020. Epub 2021 Jan 18.
- Nieto D et al. Biofabrication approaches and regulatory framework of metastatic tumor-on-a-chip models for precision oncology. *Med Res Rev.* 2022 Sep;42(5):1978-2001. doi: 10.1002/med.21914. Epub 2022 Jun 16.
- Srivastava R. Applications of artificial intelligence multiomics in precision oncology. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2022 Jul 7. doi: 10.1007/s00432-022-04161-4. Online ahead of print.
- *****Raufaste-Cazavieille V et al. Multi-omics analysis: Paving the path toward achieving precision medicine in cancer treatment and immuno-oncology. *Front Mol Biosci.* 2022 Oct 11;9:962743. doi: 10.3389/fmolb.2022.962743. eCollection 2022.
- Siegelmann-Danieli N et al. [PERSONALIZED MEDICINE IN ONCOLOGY REQUIRES TEAMWORK BETWEEN MEDICAL ONCOLOGISTS AND MOLECULAR PATHOLOGISTS]..*Harefuah.* 2022 Apr;161(4):233-238.
- Hamamoto R et al. Introducing AI to the molecular tumor board: one direction toward the establishment of precision medicine using large-scale cancer clinical and biological information..*Exp Hematol Oncol.* 2022 Oct 31;11(1):82. doi: 10.1186/s40164-022-00333-7..
- ***** Horak P et al. Assigning evidence to actionability: An introduction to variant interpretation in precision cancer medicine.*Genes Chromosomes Cancer.* 2022 Jun;61(6):303-313. doi: 10.1002/gcc.22987. Epub 2021 Aug 9.
- Robusti G et al. Investigating pathological epigenetic aberrations by epi-proteomics.*Clinical Epigenetics* 2022;14:145.
- ****Li Y et al. Cancer biology deciphered by single-cell transcriptomic sequencing. *Protein Cell* 2022;13(3):167-179.
- Ahmed R et al. Single-Cell RNA Sequencing with Spatial Transcriptomics of Cancer Tissues..*Int J Mol Sci.* 2022 Mar 11;23(6):3042. doi: 10.3390/ijms23063042.

- **** Peng A et al. Regulation of 3D Organization and Its Role in Cancer Biology. Front Cell Dev Biol. 2022 Jun 8;10:879465. doi: 10.3389/fcell.2022.879465. eCollection 2022.
- **** Ge T et al. Crosstalk between metabolic reprogramming and epigenetics in cancer: updates on mechanisms and therapeutic opportunities. Cancer Commun (Lond). 2022 Nov;42(11):1049-1082. doi: 10.1002/cac2.12374. Epub 2022 Oct 20.
- ***** Akhoundova D, Rubin MA Clinical application of advanced multi-omics tumor profiling: Shaping precision oncology of the future. Cancer Cell. 2022 Sep 12;40(9):920-938. doi: 10.1016/j.ccell.2022.08.011. Epub 2022 Sep 1