

Estudio Propio: **FORMACIÓN EN MELANOMA TREATMENT ACADEMY**

Código Plan de Estudios: **EO02**

Año Académico: **2020-2021**

#### ESTRUCTURA GENERAL DEL PLAN DE ESTUDIOS:

CURSO	Obligatorios		Optativos		Prácticas Externas	Memoria/ Proyecto	Créditos
	Créditos	Nº Asignaturas	Créditos	Nº Asignaturas	Créditos	Créditos	
1º	10	2					10
2º							
3º							
<b>ECTS TOTALES</b>	<b>10</b>	<b>2</b>					<b>10</b>

#### PROGRAMA TEMÁTICO:

##### ASIGNATURAS OBLIGATORIAS

Código Asignatura	Curso	Denominación	Carácter OB/OP	Créditos
705900	1	BASES GENÉTICAS Y MOLECULARES EN MELANOMA	OB	5
705901	1	TRATAMIENTO. EVIDENCIA , PERSPECTIVAS FUTURAS Y SITUACIONES ESPECIALES	OB	5

Carácter: OB - Obligatoria; OP – Optativa

## GUÍA DOCENTE

Año académico	2020-2021	
Estudio	Formación en Melanoma Treatment Academy (EO02)	
Nombre de la asignatura	BASES GENÉTICAS Y MOLECULARES EN MELANOMA	
Carácter (Obligatoria/Optativa)	Obligatorio	
Créditos (1 ECTS=25 horas)	5 ECTS	
Modalidad (elegir una opción)		Presencial
		Semipresencial
	<b>x</b>	On-line
Profesor responsable	Melchor Álvarez de Mon	
Idioma en el que se imparte	Español	

### DISTRIBUCIÓN DE CRÉDITOS (especificar en horas)

Número de horas presenciales/on-line asistencia profesor	35
Número de horas de trabajo personal del estudiante	90
Total horas	125

### CONTENIDOS (Temario)

#### MÓDULO 1. CÓMO SE DIAGNOSTICA EL MELANOMA

- 1.1. Necesidad de diagnosticar precozmente el melanoma
- 1.2. Estrategias de diagnóstico precoz no invasivo del melanoma ¿cuáles y en qué pacientes?
  - Algoritmos de diagnóstico clínico
  - Dermatoscopia
  - Seguimiento digital: mapas corporales y dermatoscopia digital
  - Microscopia confocal
- 1.3. Tecnología emergente

#### MÓDULO 2: MELANOMA E INMUNOVIGILANCIA

- 2.1. Concepto de inmunovigilancia
- 2.2. Fases de la inmunovigilancia
- 2.3. Concepto de inmuno-edición (e inmuno-evasión)
- 2.4. Mecanismos de inmuno-evasión
  - Evitar el reconocimiento por células T
    - Debido a pérdida de expresión MHC I y/o (HLA) Clase I
    - Debido a modificación de maquinaria presentadora de antígeno (APC)
  - Inhibición del reclutamiento de células T hacia el tumor
  - Resistencia intrínseca a la apoptosis
    - A través de vías de muerte celular

- A través de la vía de exocitosis granular o sistema de perforina/granzimas contraataque de las células tumorales
- Acumulación de células inmunosupresoras
  - Células T reguladoras (Tregs)
  - Células mieloides supresoras (MDSC)
  - Macrófagos asociados al tumor (TAMs)
- Disminución de la disponibilidad de aminoácidos
  - Enzima indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO)
  - Arginasa
- Secreción de citocinas inmuno-inhibitorias (TGF $\beta$ , MIF Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF or MMIF) y PGE2)
- Expresión de ligandos para inhibir las células T (*immune checkpoints*)
  - Receptores CTLA-4
  - Receptores PD-1
- Interacciones de proteoglicanos

### MÓDULO 3. ALTERACIONES EN LA VÍA DE SEÑALIZACIÓN INTRACELULAR EN MELANOMA

#### 3.1. Patogénesis del melanoma

- Melanogénesis
- Algunas mutaciones “divers” en el desarrollo del melanoma

#### 3.2. Vías de señalización oncogénica involucradas en el desarrollo del melanoma

- Vía de señalización MAPK
- Vía de señalización WNT
- Vía de señalización PI3K
- Reprogramación metabólica en melanoma
- Transición epitelio-mesénquima

#### 3.3. Otras alteraciones moleculares bajo investigación en la patogénesis del melanoma

- P53
- C-KIT
- P97 y melanoma

#### 3.4. Mecanismos de resistencia

- Perfil de resistencia
  - Mutaciones oncogénicas en nRAS, MEK y AKT1
  - Mutaciones afectando a MAPK, PI3K y microambiente tumoral
- Correlación clínica con mecanismos de resistencia

### MÓDULO 4. BIOMARCADORES EN MELANOMA

#### 4.1. Biomarcadores y dianas moleculares. Generalidades

#### 4.2. Biomarcadores de utilidad diagnóstica y predictora de la eficacia de los tratamientos

- Biomarcadores en terapia dirigida
  - Mutación BRAF, NRAS o KIT
- Biomarcadores en inmunoterapia:
  - PD-L1
    - Un clon/una plataforma

- Prueba “Companion” o “complementary”
- Pacientes negativos que responden a inmunoterapia ¿Cómo detectarlos?
- Carga mutacional tumoral (TMB)
  - Concepto de TMB
  - Implementación en la clínica práctica
  - Análisis de TMB por NGS
  - TMB en biopsia líquida

#### 4.3. Biomarcadores y resistencia al tratamiento:

- Búsqueda de biomarcadores séricos para la monitorización de la enfermedad Extracelular microvesicle microRNA (EV miRNA)

### EVALUACIÓN

La evaluación de la asignatura se llevará a cabo a través de pruebas parciales que se realizarán al finalizar cada una de las unidades. Estas pruebas valorarán tanto en el contenido ofrecido por los profesores en cada una de las unidades, como el conocimiento de bibliografía actualizada que estará disponible a los alumnos. Los alumnos tendrán que pasar favorablemente todas las unidades de la asignatura.

### BIBLIOGRAFÍA

- Kabashima K *et al.* The immunological anatomy of the skin. *Nature Reviews | Immunology*. 2019;19:19-30.
- Ossio R *et al.* Melanoma: a global perspective. *Nature Reviews Cancer*. 2017;17:393-394.
- *Nature Reviews Disease Primers* volume1, Article number: 15055 (2015).
- Riker AI. Melanoma 2018. A Modern Multidisciplinary Approach. Springer, 2018.

## GUÍA DOCENTE

Año académico	2020-2021	
Estudio	Formación en Melanoma Treatment Academy (EO02)	
Nombre de la asignatura	TRATAMIENTO. EVIDENCIA, PERSPECTIVAS FUTURAS Y SITUACIONES ESPECIALES	
Carácter (Obligatoria/Optativa)	Obligatorio	
Créditos (1 ECTS=25 horas)	5 ECTS	
Modalidad (elegir una opción)		Presencial
		Semipresencial
	<b>x</b>	On-line
Profesor responsable	Melchor Álvarez de Mon	
Idioma en el que se imparte	Español	

### DISTRIBUCIÓN DE CRÉDITOS (especificar en horas)

Número de horas presenciales/on-line asistencia profesor	35
Número de horas de trabajo personal del estudiante	90
Total horas	125

### CONTENIDOS (Temario)

#### MÓDULO 1. ABORDAJE DEL TRATAMIENTO EN MELANOMA

1.1. Tratamiento en pacientes con tumores BRAF+ (pacientes mutados). Tratamiento de primera línea: terapia dirigida

- Fármacos inhibidores de BRAF V600E:
  - Vemurafenib
  - Dabrafenib
  - Encorafenib
- Ensayos fase III
- Efectos adversos por inhibición de BRAF
- Desarrollo de resistencia a Inhibidores de BRAF
  - Resistencia dependiente de MAPK: NRAS/CRAF/MEK
  - Resistencia independiente de MAPK: Activación PI3K/AKT/mTOR
  - Papel del microambiente tumoral
- Cómo prevenir y/o retrasar la resistencia a inhibidores de BRAF
  - Tratamiento combinado con inhibidores BRAF+MEK
    - Fármacos inhibidores de MEK: trametinib, cobimetinib y binimetinib.
  - Ensayos Fase III:
    - Dabrafenib+ trametinib
    - Vemurafenib+cobimetinib
    - Encorafenib+binimetinib
- Adyuvancia
- Neoadyuvancia

1.2. Tratamiento en pacientes con tumores BRAF - (wild type) o pacientes BRAF+ que no responden o progresan con terapia dirigida. Tratamiento de primera línea: inmunoterapia

- Primeras experiencias:
  - IL-2
  - INFα2b. Tratamiento adyuvante en estadios II y III
- Los inhibidores de puntos de control inmunitario (checkpoint inhibitors)
  - Inhibidores de CTLA 4
    - Ipilimumab
  - Inhibidores de PD1
    - Nivolumab
    - Pembrolizumab
- Tratamientos combinados (COMBOs):
  - Anti-CTLA 4 + interferon
  - Anti CTLA 4 + anti-PD1
- Inhibidores en desarrollo:
  - Inhibidores de LAG3. Ensayos fase I y II
- Adyuvancia
- Neoadyuvancia
- Metástasis cerebrales

## MÓDULO 2. PERSPECTIVAS FUTURAS

### 2.1. Terapias

- Terapia **secuencial doble: inmunoterapia + terapia dirigida**
  - Anti PD + anti BRAF o anti-MEK
- Terapia **secuencial triple: inmunoterapia+ 2 terapias dirigida** (3 ongoing trials)
  - Anti PD + anti BRAF + anti-MEK
- Inmunoterapia **oncolítica**
  - T-VEC (Talimogene laherparepvec)
  - Combinación Inmunoterapia y T-VEC
- Transferencia celular adoptiva (ACT) de linfocitos T infiltrantes de tumor (TIL)
- Spartalizumab. Estudios en fase III
- TIM3 y TIGIT. Ensayos fase I
- Antilag 3
- Ensayo Nemo
- NRAS

### 2.2. Vacunas

- Antígeno asociado a melanoma (gp-100, MAGE-3,...)
- Vacunas basadas en neoantígenos
- Combinación con otras inmunoterapias

## MÓDULO 3. SITUACIONES ESPECIALES

### 3.1. VIH

### 3.2. Pacientes pediátricos

### 3.3. Pacientes trasplantados

### 3.4. Diálisis

### 3.5. Embarazo

## EVALUACIÓN

La evaluación de la asignatura se llevará a cabo a través de pruebas parciales que se realizarán al finalizar cada una de las unidades. Estas pruebas valorarán tanto en el contenido ofrecido por los profesores en cada una de las unidades, como el conocimiento de bibliografía actualizada que estará disponible a los alumnos. Los alumnos tendrán que pasar

favorablemente todas las unidades de la asignatura.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Kabashima K *et al.* The immunological anatomy of the skin. *Nature Reviews | Immunology*. 2019;19:19-30.
- Ossio R *et al.* Melanoma: a global perspective. *Nature Reviews Cancer*. 2017;17:393-394.
- *Nature Reviews Disease Primers* volume1, Article number: 15055 (2015).
- Riker AI. Melanoma 2018. A Modern Multidisciplinary Approach. Springer, 2018.