

TOXICOLOGIA MOLECULAR

Tipus d'assignatura: Optativa

Crèdits: 4.5 Teòrics 1.5 Pràctics

Departament responsable: Bioquímica i Biologia Molecular

Professorat: M. Dolores López Tejero

Semestre: Tercer (tardor)

OBJECTIUS

La Toxicologia és una branca de les ciències, la definició correcta de la qual és difícil concretar donada la gran varietat d'aspectes físico-químics que engloba d'altres ciències bàsiques, com ara Bioquímica, Biologia Cel·lular, Farmacologia, Medicina, Fisiologia i Química.

En l'actualitat els éssers vius estan sotmesos a un entorn (aire, aigua, aliments, drogues, cosmètica, etc..) en el que existeix un aport constant de diferents substàncies estranyes (xenobiòtics) que ingressen en el organisme produint una gran quantitat d'efectes, tant reversibles com irreversibles. Els diferents tòxics que ens invadeixen es diferencien principalment en aquells que són compostos orgànics, ja siguin de procedència natural (toxines animals i vegetals) o d'origen sintètic, dels que són compostos purament inorgànics.

L'entrada d'un tòxic en un organisme, i la seva distribució, metabolització i eliminació són aspectes de la toxicologia que seran contemplats en aquesta assignatura, destacant aspectes més moleculars. Una part important del programa es destina als efectes i lesions tant orgàniques com cel·lulars de diferents models de toxicitat crònica i aguda, incidint en els seus mecanismes d'acció tòxica.

També es contemplen en el temari els mecanismes d'autodesintoxicació i de defensa que presenta l'organisme viu davant l'exposició d'un tòxic, fent referència a sistemes molt generalitzats.

Finalment hom creu necessari fer una descripció dels diferents models *in vivo* i *in vitro* per avaluar la toxicitat d'un xenobiòtic i les tècniques analítiques habituals per mesurar la seva concentració a l'organisme viu.

PROGRAMA: Toxicologia Molecular

TEORIA

- 1.- **Definició de Toxicologia.** Origen i relació amb altres ciències. Aplicacions de la Toxicologia. Bioquímica Toxicològica i fases. Toxicitat. Autodesintoxicació.
- 2.- **Concepte de xenobiòtic.** Tipus de compostos toxicològics: d'origen biològic i sintètic. Altres classificacions.
- 3.- **Biodisponibilitat.** Factors implicats. Toxicocinètica: Absorció, distribució i excreció d'un tòxic. Descripció de paràmetres toxicocinètics: *First-pass metabolism*, volum aparent de distribució, aclariment (*clearance*) i tolerància metabòlica.
- 4.- **Biotransformació.** Factors implicats. Metabolisme dels tòxics: reaccions de fase I i fase II. **Fase I:** Monooxigenases del reticle endoplasmàtic. Mecanisme d'acció del complex citocrom P-450. Inducció de les monooxigenases. Oxidacions no microsomals. Reduccions. **Fase II** o de conjugació: Glutatió S-transferases i UDP-G-transferases. **Fase III** o de transport de conjugats.
- 5.- **Acció tòxica.** Tipus de toxicitat i conseqüències primàries, secundàries i terciàries. Bioactivació i factors implicats. Formació de metabòlits reactius. Alguns mecanismes moleculars de l'acció tòxica en models orgànics, tisulars i cel·lulars. Inhibidors de la respiració i desacobladors. Toxicitat del oxigen (*reactive oxygen species*, R.O.S.). Lipoperoxidació. Radicals lliures. Interacció no covalent amb membranes i receptors. Interacció covalent. Mort cel·lular aguda. Genotoxicitat.
- 6.- **Resistència i tolerància als tòxics.** Definició d'antioxidant i estrès oxidatiu. Autodesintoxicació i reparació. Mecanismes cel·lulars i moleculars de defensa primària i secundària: Vitamines, oligoelements, enzims, glutatió. Apoptosi.
- 7.- **Mesura de la toxicitat.** Models experimentals: Estudis aguts i crònics. Estudis *in vivo* i *in vitro*. Viabilitat cel·lular (*end points*). Tècniques predictives i alternatives.

METODOLOGIA DOCENT

La metodologia docent emprada en aquesta assignatura es basarà en 30 hores de classes teòriques i 15 hores de seminaris d'ubicació al final de la assignatura, el contingut dels quals reforçarà el programa de teoria:

- Les classes teòriques magistrals es veuran complementades amb fotocòpies al principi de curs per ampliar certa informació bàsica. També es farà ús de l'ordinador i canó de projeccions. Les classes es complementaran amb informació addicional en el dossier electrònic de l'assignatura.
- Els seminaris es realitzaran al final de les classes teòriques (desembre); es complementaran amb ordinador, video i/o fotocòpies.

La docència pràctica es realitzarà cap el final de les classes (desembre) i en tres dies consecutius per cada grup d'alumnes, de 5 hores cada sessió (total 15 hores). La realització de les pràctiques és obligatòria i s'en controlarà l'assistència i l'interès de l'alumne. Per aprovar l'assignatura cal assolir aquests requisits mínims.

SEMINARIS

La seva impartició serà consecutiva i sempre al final de les classes teòriques, ja que l'alumne tindrà coneixements generals sobre el programa per a la seva discussió i seguiment .

No existeix un temari específic de seminaris, ja que seran diferents a cada curs. Es pretén discutir temes d'interès actual, basats en casos pràctics, be sigui per ser més polèmics o perquè han estat poc tractats al programa de classes magistrals. Es comptarà amb la participació d'especialistes en diferents camps de la toxicologia experimental i clínica que en l'actualitat estan col·laborant o dirigint determinats grups de recerca. Es sol·licitarà en tot moment l'opinió de l'alumnat especialment en l'elecció d'alguns temes de seminaris en els que ells presentin un cert interès.

També es dedicarà un **seminari especial** al final de les pràctiques per a la discussió conjunta dels resultats obtinguts de tots els grups, i l'assimilació dels continguts ja que es disposa de molt poc temps per a fer-ho durant la seva impartició.

PRÀCTIQUES

El plantejament global d'aquesta part pràctica de l'assignatura és que els alumnes coneguin empíricament una sèrie d'aspectes de la Toxicologia: Cóm s'absorbeix un tòxic, cóm es distribueix, cóm es metabolitza, cóm avaluar la seva toxicitat i quins sistemes d'autodefensa desenvolupa l'organisme d'estudi,

que en aquest cas serà la rata albina i l'etanol com a tòxic a estudiar.

1) Estudi *in vivo* de l'absorció, distribució i tolerància metabòlica a l'alcohol (etanol).

Toxicitat aguda d'una solució alcohòlica (etanol) després de la seva administració oral o intraperitoneal. Estudi de la seva absorció i de l'espai de distribució. Estudi de la velocitat d'eliminació del tòxic en sang durant diferents moments des de la ingestió aguda del tòxic. Determinació de la concentració d'etanol en sang.

2) Estudi *in vivo* e *in vitro* de determinats mecanismes de toxicitat i defensa de l'animal alcoholitzat.

Determinació de la lipoperoxidació en plasma i microsomes hepàtics. Estudi dels efectes dels antioxidants i prooxidants en la lipoperoxidació de membranes microsomals. Quantificació dels nivells hepàtics i plasmàtics dels grups -SH.

AVALUACIÓ CONTINUADA

D'acord amb la distribució dels continguts, els procediments de l'avaluació continuada seran:

Proves escrites:

A- Immediatament després del tema 4 realització d'una primera prova escrita molt breu (no test i d'una hora de durada, cap a finals d'octubre) per veure si l'alumne ha assolit els coneixements necessaris per accedir als temes següents. Aquesta prova, suposarà un **30 % de la nota final** i consistirà bàsicament en la interpretació i comentaris d'uns resultats.

B- Segona prova escrita de preguntes curtes (no test, gener o febrer) sobre l'última part del programa (temes 5, 6 i 7), relacionades amb articles i estudis científics sobre temes ja tractats al llarg de les classes magistrals. Aquesta part contarà **30% de la nota final**.

Altres treballs d'avaluació:

C- **Presentació obligatòria d'un treball escrit i individual** de les **pràctiques** realitzades. Es valorarà el treball en grup de les dades obtingudes. Aquest treball es valorarà en un **30% de la nota final**. Les pràctiques estan relacionades amb la primera part (tema 3) o bé amb els últims temes (temes 6 i 7) del programa. Realització de les pràctiques: obligatòries i control de l'assistència.

D- Presentació d'un **resum** molt breu de cadascun **dels seminaris** realitzats per especialistes convidats durant el curs. Control d'assistència. Els resums s'hauran de lliurar obligatòriament a la següent classe per que comptin un **10% sobre la nota final**.

La nota final serà la suma de les proves A,B,C i D. Tanmateix per aprovar l'assignatura no serà suficient amb la presentació del treball de pràctiques i els

resums dels seminaris, serà important la superació d'uns mínims de continguts avaluats en les proves escrites.

Prova de síntesi: El mateix dia de l'avaluació única i de la segona prova escrita es farà una prova de síntesi en la que els alumnes podran recuperar la primera prova escrita. En aquest cas la prova de síntesi es valorarà en un **60% de la nota final**. També es podran tornar a presentar els treballs de pràctiques que no han superat els mínims per aprovar aquesta part.

AVALUACIÓ ÚNICA

La decisió d'acollir-se a l'avaluació única ha de constar per escrit.

Prova final escrita:

- De preguntes curtes (no test), relacionades amb articles i estudis científics sobre els temes del programa (valdrà **70%** sobre la nota final).
- Una pregunta estarà relacionada amb el treball fet a les pràctiques i serà de contestació obligada (valdrà **10%** sobre la nota final).

La presentació obligatòria del treball individual de pràctiques valdrà **20%** de la nota final. Realització de les pràctiques: obligatòries i control de l'assistència.

L'alumne podrà adjuntar també el dia de l'examen els resums dels seminaris realitzats per especialistes convidats durant el curs, que serviran únicament per modular la nota final.

BIBLIOGRAFIA RECOMANADA

GENERAL

- BIRKETT, J.B. Farmacocinética fácil : revisado. Madrid [etc.] : McGraw-Hill Interamericana, 2005. (Trad. de: Pharmacokinetics made easy)
- CORBELLA, J. Historia de la toxicología: [del escorpión a las dioxinas]. Barcelona: Seminari Pere Mata. Universidad de Barcelona, 1998
- DAHLEM WORKSHOP ON MECHANISMS OF CELL INJURY. Mechanisms of cell injury: implications for human health. Chichester [etc.]: Wiley, cop. 1987
- GIBALDI, M.; PERRIER, D. Farmacocinética. Barcelona [etc]: Reverté, 2004. [ed. 1982].
- HAYES, W.J., Jr.; LAWS, E.R., (ed.). Handbook of pesticide toxicology. San Diego [etc.]: Academic Press, 1991
- HAYES, A.W., (ed.). Principles and methods of toxicology. 4th ed. Philadelphia (Pa.): Taylor & Francis, cop. 2001

- HENSLEY, K.; FLOYD, R.A., (ed.). Methods in biological oxidative stress. Totowa (N.J.): Humana Press, cop. 2003
- KLAASSEN, C.D., (ed.). Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons. 6th ed. New York [etc.]: McGraw-Hill. Health Professions Division, 2001
- KLAASSEN, C.D.; WATKINS, J.B. Fundamentos de toxicología [de] Casarett y Doull. Madrid [etc.] : McGraw-Hill, 2005. (Trad. de: Casarett and Doull's essentials of toxicology)
- KLAASSEN, C.D.; WATKINS, J.B. Manual de toxicología [de] Casarett & Doull: 5a edición: la ciencia básica de los tóxicos. México [etc.]: McGraw-Hill Interamericana, 2001
- LABAUNE, J.P. Manual de farmacocinética. Barcelona [etc.]: Masson, 1991
- PRYOR, W.A., (ed.). Bio-assays for oxidative stress status (BOSS). Amsterdam [etc.] : Elsevier, 2001
- SNELL, K.; MULLOCK, B., (ed.). Biochemical toxicology: a practical approach. Oxford [etc.]: IRL Press, 1987
- TIMBRELL, J.A. Principles of biochemical toxicology. 3rd ed. London [etc.]: Taylor & Francis, 2000
- TYSON, C.A.; FRAZIER, J.M., (ed.). Methods in toxicology: Vol. 1: Part A: In vitro biological systems . Academic Press, 1993
- VAN LEEUWEN, C.J.; HERMENS, J.L.M., (ed.). Risk assessment of chemicals: an introduction. Dordrecht [etc.]: Kluwer Academic, 1995

Recursos Web (Biblioteca UB)

- **Toxicologia**. Recull temàtic sobre toxicologia elaborat per la Biblioteca de la Universitat de Barcelona. Conté enllaços al catàleg, selecció d'obres de referència, Bases de dades, Revistes especialitzades, Recull d'enllaços...