



ASIGNATURA: PATOLOGÍAS TOXICOLÓGICAS

JUSTIFICACIÓN DE LA ASIGNATURA

Nuestro organismo está expuesto a una enorme variedad de xenobióticos, compuestos que provienen del entorno (medio ambiente, alimentos, fármacos, etc.), potencialmente tóxicos. La interacción, aguda o crónica, de estos xenobióticos en el organismo puede desencadenar manifestaciones patológicas

Esta asignatura optativa forma parte del módulo 2 del Master (Bases Biológicas de las Patologías). El desarrollo de las patologías toxicológicas depende de la interacción de los tóxicos, en función de sus propiedades físico-químicas, con dianas moleculares del organismo, y del impacto que esta interacción tiene sobre la función fisiológica de la diana y, en consecuencia, del estado de salud del individuo. La asignatura pretende que el alumno comprenda en profundidad los principales mecanismos de toxicidad y conozca con detalle diversos ejemplos de toxicidad, con la intención de proporcionar una amplia capacidad de comprensión de cualquier patología toxicológica. Esta capacidad puede repercutir también en la comprensión de otras patologías de origen no médico. Así, ésta asignatura complementa a otras de los módulos 2 y 3 previstos en este Master.

Por lo tanto, la asignatura pretende introducir al alumno en el estudio de la patología toxicológica desde una perspectiva molecular integrada en una amplia visión celular y fisiológica, evitando la simple descripción de la patología. Teniendo en cuenta también que, en función de la procedencia académica o profesional del alumno, puede haber un desconocimiento de conceptos básicos necesarios para la comprensión de la patología toxicológica, la asignatura los incluye en sus contenidos.

OBJETIVOS

Se espera que el alumno adquiera un conocimiento y comprensión profunda de:

- Los principios generales de la interacción entre los xenobióticos tóxicos y el organismo
- Los principales mecanismos de la acción tóxica
- Algunos ejemplos de toxicidad seleccionados por su interés didáctico

CONOCIMIENTOS PREVIOS RECOMENDABLES

Se considera oportuno que esta asignatura se haga una vez finalizadas las obligatorias del Módulo 1. Se recomienda a los alumnos, que cursen l'assignatura optativa del Módulo 3 "Farmacocinética y Farmacodinámica" antes que ésta, excepto en el caso de que tengan formación específica en éstos temas (alumnos que provienen de medicina, farmacia, veterinaria y odontología).

CONTENIDOS Y TEMARIO

Temario:

Conceptos generales de toxicidad

Factores Toxicocinéticos y Toxicodinámicos básicos para la comprensión del mecanismo tóxico.

- Exposición: rutas, vehículos, dosis.
- Conceptos generales de biodisponibilidad de un tóxico y de respuesta tóxica. Relación dosis-respuesta.
- Metabolismo de xenobióticos. Bioactivación y detoxificación. Polimorfismo e inducción selectiva de isoformas de enzimas del metabolismo del xenobiótico.

Mecanismos de acción tóxica

I) Interacción covalente:

- a- Acción sobre proteínas: enzimas, y proteínas estructurales
- b- Acción sobre DNA: genotoxicidad, carcinogénia
- c- Acción sobre lípidos

II) Interacción no-covalente:

- a- Intercaladores de DNA
- b- Interacción con proteínas
- c- Bioacumulación de sustancias lipofílicas

III) Alteración del paso por la membrana:

- a- Transporte celular y acumulación de xenobióticos. Sistemas multiespecíficos de transporte.
- b- Ionóforos
- c- Bloqueos de canales iónicos
- d- Substratos alternativos de los canales

IV) Inducción de estrés oxidativo (radicales libres y otras moléculas oxidantes):

- a- Directo (especies reactivas d'oxígeno y nitrógeno, hierro, otras moléculas estresantes)
- b- Indirecto (transducción de señal, regulación génica, muerte celular necrótica y apoptótica)
- c- Interferencia con defensas antioxidantes
- d- Daño mitocondrial
- e- Alteración de la homeostasis celular del Calcio.

V) Inhibición de la respiración y la producción de energía celular:

- a- Alteración del transporte de oxígeno (unión hemoglobina, oxidación hierro-hemoglobina ,metabolismo del hemo).
- b- Alteración del metabolismo energético (fosforilación a nivel de sustrato, ciclo de Krebs)
- c- Alteración de la cadena respiratoria mitocondrial (transporte de electrones, gradiente de protones).
- d- Alteración de la fosforilación oxidativa.

VI) Interferencia de la señalización celular por homóloga molecular:

- a- Alteración de la señalización endocrina (xenoestrógenos, antiandrógenos)
- b- Alteración de la función de receptores nucleares
- c- Alteración de la neurotransmisión

Ejemplos de fenómenos de toxicidad

Cada alumno (solo o en pequeños grupos) escogerá un tóxico y preparará una exposición oral sobre todos los aspectos de su toxicidad (fuentes, exposición, efectos, farmacocinética, mecanismos de acción, manifestación clínica y patológica, etc...). Se propondrá una lista amplia, que puede incluir, entre otros:

- Acrilamida
- Antibióticos aminoglicosídicos
- Antidepresivos tricíclicos
- Arsénico
- Bisfenol A
- benzodiazepinas
- BMAA (beta-metilaminoalanina)
- Cianuro
- CO
- Cocaína
- Etanol
- n-Hexa
- MDMA
- Mercurio
- Mandioca
- Metanol/etilenglicol
- Nitritos
- Opiáceos

- Plaguicidas organofosforats
- Paracetamol
- Paraquat
- Plomo
- Síndrome de aceite de colza
- Toxina botulínica
- TCDD (dioxina)
- Talidomida

METODOLOGIA Y ORGANIZACIÓN DE LA ASIGNATURA

Enseñanza presencial:

- **Clases teóricas :** El/os profesor/es expondrán los contenidos más relevantes de la primera y segunda parte, muy necesaria para la comprensión del temario.
- **Enseñanza práctica:** No se harán prácticas de laboratorio, se considerará la exposición oral como una actividad práctica.

Trabajo no presencial:

Temario: Patologías toxicológicas	Enseñanza presencial (25 horas)	Enseñanza NO presencial (50 horas)
Primera parte: Conceptos generales de toxicidad	Clases teóricas profesor/es: 8 horas	Estudio alumno: 20 horas
		Examen: 2 horas
Segunda parte: Mecanismos de acción	Clases teóricas profesor/es: 12 horas	Trabajo alumno y escritura manuscrito : 14 horas
Tercera parte: Ejemplos de toxicidad	Clases prácticas alumnos (exposiciones orales): 5 horas (30 minutos por alumno)	Trabajo alumno y preparación de la exposición oral: 14 horas

Tutorías

El profesor responsable del alumno asesorará en todo momento el trabajo de investigación para la presentación oral y el manuscrito.

EVALUACIÓN

Criterios de evaluación

De acuerdo con la distribución de los contenidos, los criterios para la evaluación del alumno, serian:

- **Primera parte** (Conceptos Generales...): Evaluación con un **examen escrito** (obligatorio y eliminatorio).
- **Segunda parte** (Mecanismos de acción tóxica...): Presentación de un **trabajo escrito**, desarrollando un tipo de mecanismo de acción que los profesores han introducido previamente en las clases presenciales.
- **Tercera parte** (Ejemplos de fenómenos de toxicidad...): **Presentación oral** por parte del alumno de un tema relacionado con la toxicidad que desencadena un tóxico o tipo de tóxico. La elección de éste compuesto puede estar relacionado con el trabajo escrito. El alumno dispondrá de una lista orientativa a partir de la cual podrá escoger. Se considerará la preparación conjunta y la exposición con otro/s alumno/s en función de las personas matriculadas.

La nota final será la media de las diferentes partes, pero con la obligatoriedad de aprobar la primera parte.

Procedimientos de la evaluación

De acuerdo con la distribución de los contenidos, los procedimientos utilizados para la evaluación del alumno serían:

- **Primera parte:** examen combinado de preguntas cortas y algunas tipo tes. Espacio limitado en la respuesta.
- **Segunda parte:** redacción de un trabajo con una limitación de 10 páginas máximo. Se valorará la redacción y la claridad del contenido, así como el trabajo personal y disposición del alumno en la recerca de la bibliografía.
- **Tercera parte:** Presentación oral. Exposición clara y sintética de un ejemplo de toxicidad provocado por un tipo de tóxico: información básica del compuesto, fuentes de contaminación, biodisponibilidad, metabolismo, mecanismo/s de acción que se conocen y delimitación de los que no se conocen, descripción de la patología como consecuencia de la respuesta tóxica. La presentación se hará delante del resto de los alumnos de la asignatura.. Se valorará positivamente la participación general de los alumnos en el debate final de la clase.

El profesor responsable del alumno tutelaré y valoraré continuamente su trabajo personal.

BIBLIOGRAFIA

Primera parte (Conceptos Generales de Toxicidad):

- Klaassen,C.D.; Watkins J.B. **Manual de Toxicología de Casarett & Doull: la ciencia básica de los tóxicos** . México: McGraw-Hill, 2001, 5ª edición.
- Klassen, C.D. **Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons**. New York: McGraw-Hill, 2005, 6th ed.
- Klaassen,C.D.; Watkins J.B. **Fundamentos de Toxicología de Casarett y Doull**. Madrid: McGraw-Hill, 2005,(Traducción de la 6ª edición inglesa reducida).
- Timbrell,J.A. **Principles of biochemical toxicology**. London: Taylor & Francis, 2000, 2nd ed.
- Birkett, J.B. **Farmacocinética fácil: revisado**. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2005 (Traducción de: Pharmacokinetics made easy)

Segunda y tercera parte (Mecanismos de acción y ejemplos de toxicidad):

Se aportará documentación especializada en función de los temas escogidos.