

MODUL 2 : BASES BIOLÒGIQUES DE LES PATOLOGIES

ASSIGNATURA:	Patologies toxicològiques
MATÈRIA:	Conceptes generals de toxicitat. Mecanismes d'acció tòxica. Exemples de fenòmens de toxicitat.
CRÈDITS :	Totals: 2,5 ECTS OPTATIVA
CALENDARI:	Gener- Març (2008)
COORDINADORS DE L'ASSIGNATURA:	Jesús Gómez Catalán Jordi Llorens Baucells M. Dolores López Tejero
LLOC:	CAMPUS BELLVITGE
HORARI:	

1 OBJECTIUS I JUSTIFICACIÓ DE L'ASSIGNATURA

1.1 Justificació de l'assignatura

El nostre organisme està exposat a una enorme varietat de xenobiòtics, compostos que provenen de l'entorn (medi ambient, aliments, fàrmacs, etc.), potencialment tòxics. La interacció, aguda o crònica, d'aquests xenobiòtics amb l'organisme pot desencadenar manifestacions patològiques.

Aquesta assignatura optativa forma part del mòdul 2 "Bases Biològiques de les Patologies". El desenvolupament de les patologies toxicològiques depèn de la interacció dels tòxics, en funció de les seves propietats físico-químiques, amb dianes moleculars de l'organisme, i de l'impacte que aquesta interacció té sobre la funció fisiològica de la diana i, en conseqüència, l'estat de salut de l'individu. L'assignatura pretén que l'alumne compregui en profunditat els principals mecanismes de toxicitat, i conegui amb detall diversos exemples de toxicitat, amb la intenció de proporcionar una àmplia capacitat de comprensió de qualsevol patologia toxicològica. Aquesta capacitat pot repercutir també en la comprensió d'altres patologies d'origen no tòxic. Així, l'assignatura en complementa d'altres dels mòduls 2 i 3 previstos en aquest Màster de Biomedicina.

L'assignatura pretén doncs introduir a l'alumne en l'estudi de la patologia toxicològica des d'una perspectiva molecular integrada en una àmplia visió cel·lular i fisiològica, defugint la mera descripció de la patologia. Tenint en compte també que, en funció de la procedència acadèmica o professional de l'alumne, pot haver-hi un desconeixement de conceptes bàsics necessaris per a la comprensió de la patologia toxicològica, l'assignatura els inclou en els seus continguts.

1.2 Objectius :

S'espera que l'alumne adquireixi un coneixement i comprensió de:

- els principis generals de la interacció entre els xenobiòtics tòxics i l'organisme;
- els principals mecanismes de l'acció tòxica;
- alguns exemples de toxicitat seleccionats pel seu interès didàctic.

1.3 Coneixements previs recomanats :

Es considera convenient que aquesta assignatura es faci un cop finalitzades les obligatòries del Mòdul 1 excepte en el cas que tinguin formació específica en aquests temes (alumnes que provenen de medicina, farmàcia, veterinària i odontologia).

2 CONTINGUTS, TEMARI I PROFESSORAT PARTICIPANT

2.1 Temari :

A. CONCEPTES GENERALS DE TOXICITAT

Factors Toxicocinètics i Toxicodinàmics bàsics per la comprensió del mecanisme tòxic.

- Exposició: rutes, vehicles, dosi.
- Conceptes generals de biodisponibilitat d'un tòxic i de resposta tòxica. Relació dosi-resposta.
- Metabolisme de xenobiòtics. Bioactivació i detoxificació. Polimorfisme i inducció selectiva d'isoformes d'enzims del metabolisme del xenobiòtics.

B. MECANISMES D'ACCIÓ TÒXICA

I) Interacció covalent:

- a- Acció sobre proteïnes: enzims, i proteïnes estructurals
- b- Acció sobre DNA: genotoxicitat, carcinogènia
- c- Acció sobre lípids

II) Interacció no-covalent (específica i no específica):

- a- Intercaladors de DNA
- b- Interacció amb proteïnes
- c- Bioacumulació de substàncies lipofíliques

III) Alteració del pas per membrana:

- a- Substrats alternatius dels transportadors
- b- Transport cel·lular i acumulació de xenobiòtics. Sistemes multiespecífics de transport
- c- Ionòfors
- d- Bloquejants de canals iònics

IV) Inducció d'estrès oxidatiu (radicals lliures i altres molècules oxidants):

- a- Inducció directa (espècies reactives d'oxigen i nitrogen, ferro, altres molècules estressants)
- b- Interferència amb defenses antioxidants
- c- Inducció indirecta (*redox sensors*, transducció de senyal, regulació gènica, mort cel·lular necròtica i apoptòtica)
- d- Alteració de la homeostasi cel·lular del Calci.
- e- Dany mitocondrial

V) Inhibició de la respiració i la producció d'energia cel·lular:

- a- Alteració del transport d'oxigen (unió hemoglobina, oxidació ferro-hemoglobina, metabolisme del hemo).
- b- Alteració del metabolisme energètic (fosforilació a nivel de sustrate, cicle de Krebs)
- c- Alteració de la cadena respiratòria mitocondrial (transport d'electrons, gradient de protons).
- d- Alteració de la fosforilació oxidativa.

VI) Interferència de la senyalització cel·lular per homologia molecular (estereoespecificitat):

- a- Alteració de la senyalització endocrina (xenoestrògens, antiandrògens)
- b- Alteració de la funció de receptors nuclears
- c- Alteració de la neurotransmissió

C. EXEMPLES DE FENOMENS DE TOXICITAT

Cada alumne escollirà un tòxic i en prepararà una exposició oral sobre tots els aspectes de la seva toxicitat (veure apartat 3.2. B) (fonts, exposició, efectes, farmacocinètica, mecanismes d'acció, manifestació clínica i patològica, etc...). Es proposarà una llista àmplia, que pot incloure, entre altres:

- Acrilamida
- Antibiòtics aminoglicosídics
- Antidepressius tricíclics
- Arsènic
- Bisfenol A
- benzodiacepines
- BMAA (beta-metilaminoalanina)
- Cianur
- CO
- Cocaïna
- Etanol
- n-Hexà
- MDMA
- Metilmercuri
- Mandioca
- Metanol/etilenglicol
- Nitrits
- Opiàcis
- Plaguicides organofosforats
- Paracetamol
- Paraquat
- Plom
- Síndrome de l'oli de colza
- Toxina botulínica
- TCDD (dioxina)
- Talidomida

2.2 Professorat:

El professorat de l'assignatura forma part de tres Departaments de la UB (Bioquímica i Biologia Molecular, Ciències Fisiològiques II i Salut Pública) i tres facultats (Biologia, Farmàcia, Odontologia).

Coordinadors:

- Dr. Jesús **Gómez** Catalán (PTU, Dep. Salut Pública, Unitat de Toxicologia– Fac. Farmàcia)
- Dr. Jordi **Llorens** Baucells (PTU, Dep. Ciències Fisiològiques II – Fac. Odontologia)
- Dra. M. Dolores **López** Tejero (PTU, Dep. Bioquímica i Biologia Molecular – Fac. Biologia)

Col·laboren també en el curs:

- Dr. José **Portugal** (Dep. Biologia Molecular i Cel·lular, CSIC)
- Dr. Antonio **Felipe** (Dep. Bioquímica i Biologia Molecular-Fac.B. UB).

2.3 Llengua de les classes presencials: Català i castellà

3 AVALUACIÓ

3.1 Criteris d'avaluació

D'acord amb la distribució dels continguts, els criteris per l'avaluació de l'alumne son:

- A- **Assistència.** L'assistència és obligatòria. Per aprovar l'assignatura cal assistir a un mínim de 14 sessions presencials. L'assistència a totes les classes (presencials i pràctiques), amb mínimes excepcions degudament justificades, es valorarà amb un 20 % de la nota.
- B- **Primera part** (Conceptes Generals....) i **Segona part** (Mecanismes d'acció tòxica.....): Avaluació conjunta amb una **prova escrita de preguntes**. Per aprovar l'assignatura cal aprovar aquest examen. El pes en la nota final és del 40 %.
- C- **Tercera part** (Exemples de fenòmens de toxicitat...): **Prova oral** amb la presentació per part de l'alumne de les característiques toxicològiques d'un compost o tòxic determinat, d'acord amb un guió preestablert pel professorat (veure apartat 3.2. B). L'alumne disposarà de una llista orientativa a partir de la qual podrà escollir. Per aprovar l'assignatura cal superar aquesta prova. El pes en la nota final és del 40 %.

3.2 Procediments de l'avaluació

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

- A- **Prova escrita:** Examen de preguntes curtes d'interpretació de resultats. Espai limitat en la resposta.
- B- **Prova oral:** Exposició sintètica d'un exemple de toxicitat provocat per un tipus de tòxic, segons el següent guió:
 - i) Característiques físico-químiques
 - ii) Origen, aplicacions i usos, fonts d'exposició
 - iii) Cinètica: exposició, absorció, distribució, metabolisme, excreció
 - iv) Toxicodinàmica: diana, mecanisme(s) d'acció
 - v) Efectes clínics i tòxics
 - vi) Altres aspectes: impacte social, prevenció, tractament, antidots
 - vii) Fonts d'informació, bibliografia emprada

Es procurarà que els tòxics seleccionats per les exposicions orals siguin diferents.

La presentació es farà davant de la resta d'alumnes de l'assignatura i tindrà una durada màxima d'uns 10-15 minuts.

Es valorarà en general la capacitat de síntesi de l'alumne (l'estructura, la precisió, la claredat de l'exposició i els continguts), així com la seva capacitat de respondre a les preguntes del professorat. Es valorarà positivament la participació general dels alumnes en el debat final de la classe.

Els professors coordinadors tutelaran i valoraran contínuament el treball personal de l'alumne.

4 RECURSOS D'APRENTATGE I MÈTODES D' ENSENYAMENT

4.1 Ensenyament presencial (veure quadre adjunt)

4.1.1 Classes teòriques:

El/s professor/s coordinadors i col·laboradors exposaran els continguts més rellevats de la primera i segona part, molt necessària per la comprensió del temari. Alguns continguts es proporcionaran a l'alumne en forma de fotocòpies i altres es publicaran en els dossiers electrònics.

4.1.2 Ensenyament pràctic:

Es realitzarà una pràctica sobre la importància del metabolisme microsomal en la toxicitat, quantificant l'activitat del citocrom P450 2E1 en microsomes hepàtics, i relacionant-la amb efectes neurotòxics.

L'exposició oral es considera també com una activitat pràctica.

4.2 Treball no presencial (veure quadre adjunt)

QUADRE RESUM

Temari: Patologies toxicològiques	Ensenyament presencial (22 hores)	Ensenyament NO presencial (55 hores)
Primera part: Conceptes generals de toxicitat	Classes teòriques professor/s: 6 hores Classes pràctiques 2 hores	Estudi alumne: 25 hores Prova escrita: 3 hores
Segona part: Mecanismes d'acció	Classes teòriques professor/s: 12 hores	
Tercera part: Exemples de toxicitat	Classes pràctiques alumnes (exposicions orals): 2 hores (10 minuts per alumne)	Treball alumne i preparació de l'exposició oral: 27 hores

5 CALENDARI PREVIST

QUADRE RESUM

Temari: Patologies toxicològiques	Ensenyament presencial	Ensenyament NO presencial
Primera part: Conceptes generals de toxicitat	Classes professors Teoria: 23 Febrer Pràctiques: 10 Març	Prova escrita: 12 de Març
Segona part: Mecanismes d'acció	Classes professors Inici: 26 Febrer Final: 5 Març	
Tercera part: Exemples de toxicitat	Exposicions orals 9 i 11 de Març	Preparació exposició oral

6 BIBLIOGRAFIA

Primera part (Conceptes Generals de Toxicitat):

-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,(Traducció de la 6ª edició anglesa reduïda).

-Timbrell,J.A. **Principles of biochemical toxicology**. London: Taylor & Francis, 2000, 2nd ed.

- Birkett, J.B. **Farmacocinética fácil: revisado**. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2005 (Traducció de: Pharmacokinetics made easy)

Segona i tercera part (Mecanismes d'acció i exemples de toxicitat):

S'aportarà documentació especialitzada en funció dels temes escollits.

7 TUTORIES

El professors coordinadors assessoraran en tot moment a l'alumne en el treball de recerca per la presentació oral.

Així mateix durant el curs el coordinador Dr. Jordi Llorens es responsabilitzarà de l'atenció personalitzada de l'alumne en el Campus Bellvitge (Pavelló del Govern, 4ª planta, laboratori 4106).