

**FITXA IDENTIFICATIVA****Dades de l'Assignatura**

Codi	43105
Nom	Bases bioquímiques de la toxicologia clínica
Cicle	Màster
Crèdits ECTS	4.5
Curs acadèmic	2023 - 2024

Titulació/titulacions

Titulació	Centre	Curs	Període
2142 - M.U. Apr.Mol.Sal.12	Facultat de Ciències Biològiques	1	Segon quadrimestre

Matèries

Titulació	Matèria	Caràcter
2142 - M.U. Apr.Mol.Sal.12	3 - Biotransformació, metabolisme de fàrmacs i xenobiòtics	Obligatòria

Coordinació

Nom	Departament
CASTELL RIPOLL, JOSE VICENTE	30 - Bioquímica i Biologia Molecular
DONATO MARTIN, MARIA TERESA	30 - Bioquímica i Biologia Molecular
O'CONNOR BLASCO, JOSE ENRIQUE	30 - Bioquímica i Biologia Molecular

RESUM

L'objectiu d'aquesta assignatura és proporcionar a l'alumne coneixements bàsics sobre els mecanismes generals implicats en els fenòmens de toxicitat induïts per xenobiòtics i, de forma particular, per fàrmacs. En concret, es descriu la naturalesa i implicacions de les interaccions entre molècules amb potencial tòxic i estructures biològiques i la seva implicació en les funcions o processos cel·lulars que poden fins i tot comprometre la supervivència de la cèl·lula afectada. En aquest context s'estudia el seu metabolisme i els efectes que aquestes interaccions causen sobre l'homeòstasi de l'organisme. Es fa així mateix especial èmfasi en la toxicitat d'origen iatrogènic, exemplificant-lo en l'estudi de fàrmacs que causen toxicitat òrgan-específica. Finalment s'estudia com s'avalua la potencial toxicitat d'un nou fàrmac durant el desenvolupament farmacèutic.



CONEIXEMENTS PREVIS

Relació amb altres assignatures de la mateixa titulació

No heu especificat les restriccions de matrícula amb altres assignatures del pla d'estudis.

Altres tipus de requisits

No ni ha

2142 - M.U. Apr.Mol.Sal.12

- Que els estudiants sàpiguen aplicar els coneixements adquirits i la seua capacitat de resolució de problemes en entorns nous o poc coneguts dins de contextos més amplis (o multidisciplinaris) relacionats amb la seua àrea d'estudi.
- Que els estudiants siguen capaços d'integrar coneixements i afrontar la complexitat de formular judicis a partir d'una informació que, sent incompleta o limitada, incloga reflexions sobre les responsabilitats socials i ètiques vinculades a l'aplicació dels seus coneixements i judicis.
- Que els estudiants sàpiguen comunicar les conclusions (i els coneixements i les raons últimes que les sustenten) a públics especialitzats i no especialitzats d'una manera clara i sense ambigüitats.
- Que els estudiants posseïsquen les habilitats d'aprenentatge que els permeten continuar estudiant d'una forma que haurà de ser en gran manera autodirigida o autònoma.
- Posseir i comprendre coneixements que aportin una base o oportunitat de ser originals en el desenvolupament i / o aplicació d'idees, sovint en un context de recerca.
- Conèixer en profunditat i comprendre l'organització a nivell molecular de cèl·lules, sistemes i processos de rellevància en les Ciències de la Salut.
- Conèixer en profunditat i comprendre les bases moleculars de la malaltia.
- Conèixer en profunditat i comprendre les metodologies d'investigació bàsica aplicables a les Ciències de la Salut.
- Tindre capacitat d'analitzar i sintetitzar un problema.
- Tindre capacitat de comunicació oral i escrita en una segona llengua científica.
- Tindre capacitat de localitzar informació.
- Tindre capacitat de desenvolupar un treball interdisciplinari.
- Conèixer i comprendre els conceptes bàsics i les aplicacions en investigació bàsica i clínica de l'estudi de les Bases Bioquímiques de la Toxicologia Clínica.
- Conèixer, comprendre i aplicar en la pràctica les tècniques d'estudi de les Bases Bioquímiques de la Toxicologia Clínica en situacions relacionades amb la investigació bàsica i clínica.



- Aprendre a identificar, manejar i presentar adequadament en informes i exposicions públiques, coneixements existents sobre l'estudi de les Bases Bioquímiques de la Toxicologia Clínica, usant com a vehicle la llengua anglesa.
- Aprenentatge, maneig i presentació d'informes i treballs en exposició publica de les aplicacions biomèdiques dels conceptes farmacogenéticos en les distintes teràpies actuals, usant com a vehicle la llengua anglesa.

- Identificar el fenomen tòxic com una interacció a nivell bioquímic i/o molecular
- Identificar la possible toxicitat associada a l'ús terapèutic dels fàrmacs.
- Reconèixer la importància dels mecanismes moleculars i cel·lulars implicats en la toxicitat per al disseny de fàrmacs més segurs.
- Conèixer les bases dels fenòmens de toxicitat idiosincràtica.

Adquirir coneixements sobre els models biològics i les estratègies experimentals que permeten la identificació pre-clínica de molècules potencialment tòxiques

DESCRIPCIÓ DE CONTINGUTS

1. Introducció.

Conceptes bàsics en Toxicologia Clínica.

La importància de la Toxicologia al món clínic. La relació dosi-resposta. Seguretat dels fàrmacs: toxicitat accidental o com a exageració de l'acció farmacològica. Toxicitat general o teixit-específica. Aproximació molecular i bioquímica a la Toxicologia

2. El fenomen tòxic y el eu estudi

Toxicocinètica. Toxicitat intrínseca i idiosincràtica. Toxines latents i bioactivables. Mètodes analítics per a l'estudi i identificació dels metabòlits. Models experimentals per a l'estudi dels fenòmens tòxics

3. Les interaccions moleculars com a mecanismes bàsics de la toxicitat

Conseqüències de la interacció de xenobiòtics amb estructures i/o funcions cel·lulars. Adaptació vs toxicitat. Dianes moleculars de l'acció tòxica: Proteïnes i DNA. Tipus d'interaccions i les seves conseqüències.

4. Mecanismes implicats en la toxicitat a nivell celular



Dianes cel·lulars. Alteracions de la membrana. Disfunció mitocondrial: paper central de la mitòndria com a integrador dels mecanismes de toxicitat i supervivència cel·lular. Alteració de l'homeòstasi del calci. Mort cel·lular: Necrosi i apoptosi

5. Toxicitat per molècules bioactivables (I).

Generació de metabòlits reactius: paper dels enzims de biotransformació. Generació de metabòlits electrofílics. Dianes moleculars. Interacció amb DNA i genotoxicitat: Exemples. Formació de adductes amb proteïnes: Conseqüències.

6. Toxicitat per molècules bioactivables (II).

Toxicitat per radicals lliures. Generació de ROS. Mecanismes cel·lulars de defensa antioxidant. Dany oxidatiu a DNA. Dany oxidatiu a proteïnes. Peroxidació lipídica. Balanç bioactivació vs detoxificació. Estratègies pre-clíniques d'identificació de molècules bioactivables i interès clínic de les seves possibles conseqüències.

7. Toxicitat idiosincràtica

Causes de l'aparició de toxicitat idiosincràtica. Idiosincràsia metabòlica: causes, conseqüències i rellevància toxicològica i/o clínica. Importància dels polimorfismes genètics. Toxicitat intervinguda pel sistema immune: al·lèrgia a medicaments. Binding covalent

8. L'estudi de la toxicitat durant el desenvolupament de un nou medicament

Principis de la toxicologia regulatòria: seguretat dels fàrmacs. Fases de l'estudi preclínic. Models i estratègies experimentals: estudis in vitro i in vivo. Toxicitat clínica. Monitoratge i seguiment

9. Noves aproximacions experimentals per a estudis de toxicitat

Aplicació dels cultius cel·lulars al screening del potencial tòxic de noves molècules i a l'estudi de mecanismes de toxicitat: avantatges i limitacions. Anàlisi mitjançant tècniques d'imatge alt rendiment: exemples. Toxicometabonòmica

Aquest tema s'impartirà com a seminari teòric-pràctic

**VOLUM DE TREBALL**

ACTIVITAT	Hores	% Presencial
Classes de teoria	20,00	100
Seminaris	15,00	100
Treball en grup	10,00	100
Elaboració de treballs en grup	37,50	0
Estudi i treball autònom	30,00	0
TOTAL	112,50	

METODOLOGIA DOCENT

El desenvolupament de l'assignatura s'estructurarà en classes de teoria, seminaris i activitats de caràcter metodològic-experimental i assistència a tutories.

La docència en les sessions de teoria tindrà un caràcter fonamentalment de classe magistral. En aquestes sessions el professor presentarà els continguts més rellevants del tema utilitzant per a això els mitjans audiovisuals disponibles.

Com a complement a la seva formació, els alumnes hauran de preparar amb caràcter obligatori un treball sobre un tema proposat pels professors. Aquesta activitat es realitzarà en subgrups reduïts (dos o tres alumnes)

Els estudiants hauran d'acudir a les fonts bibliogràfiques necessàries i, sota la tutorització del professor hauran de preparar aquest treball en forma de seminari per ser presentat de forma oral i conjunta per tots els components del subgrup. A cadascuna de les presentacions hauran d'assistir tots els alumnes de l'assignatura i almenys un professor. Després de cadascuna de les exposicions s'obrirà un torn de discussió en el qual participaran tots els assistents i en el qual els autors del treball respondran a les qüestions plantejades.

AVALUACIÓ

La evaluación del aprendizaje del alumno tendrá en cuenta los conocimientos y habilidades que haya adquirido a lo largo del curso, así como su asistencia a las diferentes actividades desarrolladas y su grado de participación en las mismas. La calificación numérica final se establecerá de acuerdo a las puntuaciones obtenidas en los siguientes apartados:

1. Evaluación de los trabajos realizados a propuesta del profesor y su presentación en forma de seminarios. La preparación y la presentación de dichos trabajos por parte de los estudiantes será de carácter obligatorio. Se evaluará la capacidad del alumno para extraer información de las fuentes bibliográficas disponibles y su capacidad para organizar y desarrollar un trabajo en equipo, así como la calidad y los contenidos científicos del trabajo y la capacidad del alumno para exponer en público su trabajo y para debatir con los compañeros y profesores diferentes aspectos relacionados con el mismo. La valoración de este apartado supondrá el 90% de la nota final.



En el caso de que no se realizara y presentara este trabajo se suspendería la asignatura, con independencia de la calificación obtenida en el resto de apartados.

3.- En el último apartado de la calificación, que supondrá un 10% de la nota final, los profesores valorarán la participación activa del estudiante en las actividades docentes y de forma particular en las discusiones y debates que se establezcan durante las sesiones de seminarios.

La nota final de la asignatura será la suma de todas las puntuaciones obtenidas por el alumno en los apartados anteriores

REFERÈNCIES

Bàsiques

- Predictive toxicology in drug safety. Jinghai J. Xu and Laszlo Urban (Eds). Cambridge University Press, 2010
- Mechanistic Toxicology: The Molecular Basis of How Chemicals Disrupt Biological Targets. Urs A. Boelsterli (Ed). CRC Press, 2007
- Adverse Drug Reactions. Uetrecht, Jack (Ed.) Series: Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. 196. Springer, 2010.
- Pessayre D, Fromenty B et al. Central role of mitochondria in drug-induced liver injury. Drug Metabolism Reviews, 2012; 44(1): 3487.
- <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/default.htm>.
- <http://www.sabiosciences.com/Apoptosis.php>
- <http://toxnet.nlm.nih.gov>