

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

Codi	43106
Nom	Biotransformació i metabolisme de fàrmacs en l'organisme humà
Cicle	Màster
Crèdits ECTS	3.0
Curs acadèmic	2022 - 2023

Titulació/titulacions

Titulació	Centre	Curs	Període
2142 - M.U. en Aproximacions Moleculares en Ciències Salut 12-V.2	Facultat de Ciències Biològiques	1	Segon quadrimestre

Matèries

Titulació	Matèria	Caràcter
2142 - M.U. en Aproximacions Moleculares en Ciències Salut 12-V.2	3 - Biotransformació, metabolisme de fàrmacs i xenobiòtics	Obligatòria

Coordinació

Nom	Departament
LOPEZ GARCIA, MARIA PILAR	30 - Bioquímica i Biologia Molecular
O'CONNOR BLASCO, JOSE ENRIQUE	30 - Bioquímica i Biologia Molecular

RESUM

Entre els principals reptes de la recerca biomèdica i la pràctica clínica actuals en el camí cap a una medicina personalitzada, està l'optimitzar la resposta farmacoterapèutica, maximitzant a un temps efectivitat i seguretat en el tractament farmacològic de la malaltia.

L'experiència actual demostra que la resposta farmacològica varia molt significativament entre pacients: al voltant d'u de cada tres no respon adequadament a la teràpia, bé perquè aquesta no és efectiva, bé perquè provoca efectes adversos inesperats -i de vegades molt greus.

La variabilitat humana en la resposta farmacològica està determinada en gran mesura per diferències interindividuals quali- i quantitatives en el processament del fàrmac pel nostre propi organisme, això és, en la seva absorció i distribució a teixits diana, el seu metabolisme i la seva excreció (ADME). L'estudi específic d'aquests processos és per tant una etapa essencial durant la recerca i desenvolupament de tot nou fàrmac.



L'assignatura *Biotransformació i Metabolisme de fàrmacs i Xenobiòtics en l'Organisme Humà*, aporta una visió rigorosa, completa i integrada, dels processos bioquímics que defineixen el ADME d'un compost, dels elements clau (enzims de metabolisme i transportadors) que participen/intervenien en aquests processos, i del significat biològic de la biotransformació. Amb perspectiva multidisciplinària, es revisaran els teixits i sistemes responsables de metabolisme i transport, les seves característiques i requeriments funcionals, els mètodes d'estudi, i els mecanismes que modulen la seva activitat en condicions fisiològiques i patològiques. Analitzarem els factors genètics i no genètics que expliquen a nivell molecular la variabilitat interindividual i intraindividual en biotransformació, les conseqüències clíniques d'aquestes diferències, i el seu significatiu impacte en la R+D biomèdica i la pràctica clínica actuals (desenvolupament de nous fàrmacs i mètodes diagnòstics, estudis clínics, etc).

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

COMPETÈNCIES

2142 - M.U. en Aproximacions Moleculars en Ciències Salut 12-V.2

- Que els estudiants sàpiguin 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 siguin 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 sàpiguin 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 treballar en equip
- Tindre capacitat de desenvolupar un treball interdisciplinari.
- Conèixer i comprendre els mecanismes i sistemes enzimàtics responsables de la biotransformació de fàrmacs i altres xenobiòtics en l'organisme humà, el seu significat biològic i les seues implicacions clíniques.
- Conèixer i comprendre el mecanisme molecular subjacent en les interaccions medicamentoses, així com les bases bioquímiques i moleculars de la variabilitat interindividual humana en relació al metabolisme de fàrmacs, i ser capaç d'aplicar estos conceptes en casos pràctics representatius.
- Aprendre a identificar, manejar i presentar adequadament en informes i exposició pública, els coneixements existents (clínic i/o experimentals) en relació a biotransformació, usant com a vehicle la llengua anglesa.
- Aprenentatge, maneig i presentació d'informes i treballs en exposició pública de les aplicacions biomèdiques dels conceptes farmacogenètics en les distintes teràpies actuals, usant com a vehicle la llengua anglesa.

RESULTATS DE L'APRENTATGE

1. Conèixer i comprendre els mecanismes i sistemes enzimàtics responsables de la biotransformació de fàrmacs i altres xenobiòtics en l'organisme humà, el seu significat biològic i les seues implicacions clíniques.
2. Conèixer i comprendre el mecanisme molecular subjacent en les interaccions medicamentoses, així com les bases bioquímiques i moleculars de la variabilitat interindividual humana en relació al metabolisme de fàrmacs, i ser capaç d'aplicar aquests conceptes en casos pràctics representatius.
3. Aprendre a identificar, integrar i presentar adequadament en informes i exposicions públiques, els coneixements existents (clínic i / o experimentals) en relació a biotransformació, usant com a vehicle la llengua anglesa.

DESCRIPCIÓ DE CONTINGUTS



1. INTRODUCCIÓ. Fonaments, terminologia específica i conceptes bàsics

- 1.1. De què depèn la resposta farmacològica: Farmacocinètica i Farmacodinamia
- 1.2. Diferències interindividuales en la resposta a fàrmacs: Eficàcia, tolerància i ADRs; Evidències fenotípiques i mètodes d'estudi de la variabilitat PK i PD
- 1.3. Determinants genètics i no genètics de variabilitat farmacocinètica. Implicacions i rellevància biomèdica.

2. BIOTRANSFORMACIÓ: Metabolisme de fàrmacs i altres xenobiòtics en l'organisme humà

- 2.1. Definició, processos i conseqüències
- 2.2. Sistemes enzimàtics responsables de la biotransformació. Enzims de metabolisme, proteïnes de transport, i etapes implicades. Distribució tissular i localització subcelular. Mètodes d'estudi.
- 2.3. Característiques particulars dels enzims de biotransformació. Polimorfisme genètic i la seva expressió fenotípica. Diferències interespecie i interètniques.
- 2.4. Significat biològic de la biotransformació. Visió integrada.

3. LA SUPERFAMÍLIA GÈNICA CITOCROM P450

- 3.1. El CYP en la biosfera. Nomenclatura i relacions evolutives.
- 3.2. El CYP en l'ésser humà. Principals isoformes en metabolisme de xenobiòtics i metabolisme de substrats endògens.
- 3.3. El CYP com a sistema enzimàtic. Components del CYP funcional, estructura 3D i relació estructura-funció. Cicle catalític i sistemes auxiliars de transferència electrònica. Mètodes d'estudi. El CYP com a font d'estrès oxidatiu.
- 3.4. Relació de l'activitat CYP amb altres rutes metabòliques

4. VARIABILITAT INTERINDIVIDUAL EN BIOTRANSFORMACIÓ: Bases moleculars

- 4.1. Modulació del nivell d'expressió: Mecanismes d'inducció enzimàtica.
- 4.2. Modulació de l'activitat funcional: Inhibició, modulació alostèrica i modificació covalent. Significat biològic i aplicacions
- 4.3. Polimorfisme genètic: Variacions que afecten a estructura/funció o nivell d'expressió del gen. Relació fenotip/genotip

5. CONSEQÜÈNCIES CLÍNIQUES de la VARIABILITAT EN BIOTRANSFORMACIÓ: Seminaris monogràfics presentant exemples rellevants seleccionats

- 5.1. Interaccions medicamentoses (fàrmac-fàrmac, fàrmac-gen)
- 5.2. Alteració en eficàcia terapèutica (on-target).
- 5.3. Interaccions amb dianes tissulars secundàries (off-target).
- 5.4. Interaccions fàrmac-dieta.
- 5.5. Interacció amb metabolisme endògen, etc.

**VOLUM DE TREBALL**

ACTIVITAT	Hores	% Presencial
Classes de teoria	20,00	100
Treball en grup	10,00	100
Estudi i treball autònom	10,00	0
Lectures de material complementari	10,00	0
Preparació d'activitats d'avaluació	15,00	0
Preparació de classes de teoria	10,00	0
TOTAL	75,00	

METODOLOGIA DOCENT

La assignatura combina treball presencial y no presencial de modo equilibrado. La docencia presencial se realizará mediante clases magistrales, interacción profesor-alumno en tutorías, y sesiones de seminarios monográficos con participación activa de alumno-profesor y alumno-alumno en la posterior discusión supervisada. Las clases de teoría proporcionarán el marco conceptual necesario: en ellas el profesor presentará una visión actualizada de cada tema específico, con el apoyo de ejemplos representativos que ilustren conceptos clave e implicaciones prácticas. El profesor indicará los recursos mas adecuados para profundizar en el tema, de forma que el alumno pueda completar por si mismo su formación. Los trabajos asignados y seminarios se orientarán a desarrollar y potenciar la competencia del alumno para aplicar los conocimientos teóricos adquiridos a la I+D biomédica y práctica clínica actuales, en el contexto de la investigación traslacional (*bench to bedside*); así, los seminarios/sesiones monográficas presentarán terapias o contextos clínicos específicos en los que la particular capacidad de biotransformación del paciente, o la alteración del perfil de biotransformación del fármaco, presentan especial relevancia y/o consecuencias clínicas significativas. Se potenciará particularmente la formación interactiva y el intercambio de conocimientos entre estudiantes, facilitando el aprendizaje colaborativo, el dialogo interdisciplinar, y la capacidad de análisis, síntesis y transmisión de conocimientos en lenguaje científico y divulgativo.

AVALUACIÓ

Per superar l'assignatura serà obligatòria l'assistència com a mínim al 80% de les activitats presencials.

Es proposa un sistema d'avaluació continuada de l'aprenentatge, amb la valoració dels apartats següents: 1. Valoració dels coneixements adquirits mitjançant una prova escrita, que es farà al final del quadrimestre i suposarà el 40% de la nota final. 2. Valoració del seminari presentat atenent la qualitat científica, la presentació formal i la competència demostrada en la interpretació i transferència dels conceptes teòrics a la pràctica actual clínica/biomèdica. Representa el 30% de la nota final. 3. Interès de l'estudiant en la matèria i participació activa a totes les activitats realitzades durant el curs; expressat per l'assistència continuada/regular a classes, l'actitud i les aportacions en les discussions a l'aula i els seminaris, i la qualitat de la presentació oral individual. Representarà el 30% de la qualificació final.



REFERÈNCIES

Bàsiques

- Handbook of Drug Metabolism, 3rd edition, P.G Pearson y L.C. Wienkers, CRC Press, 2021
- The Biochemistry of Drug Metabolism (2 vols). B. Testa y S. Krämer, Willey, 2010.
- Cytochrome P450. Structure, Mechanism, and Biochemistry 4rd edition. Ed.: P.R. Ortiz de Montellano, Springer, New York, 2015.
- Rapid Review Phaymacology (en especial los capítulos iniciales), 3rd edition. Ed: T.L. Pazdernik y L. Kerecsen, Mosby, 2010.
- Handbook of Drug-Nutrient interactions, 2nd edition, Eds: J.L. Boulloto y U.T. Armenti. Humana Press (Springer), 2010
- Pharmacogenomics. Eds.: W. Karlow, U.A. Meyer y R.F. Tyndale, Taylor & Francis, New York, 2005.