

**FICHA IDENTIFICATIVA****Datos de la Asignatura**

|                        |   |
|------------------------|---|
| <b>Código</b>          | 46497                                       |
| <b>Nombre</b>          | Bases bioquímicas de la toxicología clínica |
| <b>Ciclo</b>           | Máster                                      |
| <b>Créditos ECTS</b>   | 4.5   |
| <b>Curso académico</b> | 2022 - 2023                                 |

**Titulación(es)**

| Titulación   | Centro                             | Curso | Periodo             |
|--|------------------------------------|-------|---------------------|
| 2254 - M.U. en Aproximaciones Moleculares CC Salud 23_V3 | Facultad de Medicina y Odontología | 1     | Primer cuatrimestre |

**Materias**

| Titulación   | Materia   | Caracter    |
|--|---|-------------|
| 2254 - M.U. en Aproximaciones Moleculares CC Salud 23_V3 | 3 - Biotransformación, metabolismo de fármacos y xenobióticos | Obligatoria |

**Coordinación**

| Nombre                        | Departamento                         |
|-------------------------------|--------------------------------------|
| CASTELL RIPOLL, JOSE VICENTE  | 30 - Bioquímica y Biología Molecular |
| DONATO MARTIN, MARIA TERESA   | 30 - Bioquímica y Biología Molecular |
| O'CONNOR BLASCO, JOSE ENRIQUE | 30 - Bioquímica y Biología Molecular |

**RESUMEN**

La asignatura "Bases Bioquímicas de la Toxicología Clínica" se imparte en el Máster en Aproximaciones Moleculares en Ciencias de la Salud como una asignatura obligatoria dentro del módulo II: Biotransformación y metabolismo de fármacos.

El objetivo de esta asignatura es proporcionar al alumno conocimientos básicos sobre los mecanismos generales implicados en los fenómenos de toxicidad inducidos por xenobióticos y, de forma particular, por fármacos.

En concreto, se describe la naturaleza e implicaciones de las interacciones entre moléculas con potencial tóxico y estructuras biológicas y su implicación en las funciones o procesos celulares que pueden incluso comprometer la supervivencia de la célula afectada.



En ese contexto se estudia su metabolismo y los efectos que dichas interacciones causan sobre la homeostasis del organismo. Se hace asimismo especial énfasis en la toxicidad de origen iatrogénico, ejemplificándolo en el estudio de fármacos que causan toxicidad órgano-específica. Por último se estudia cómo se evalúa la potencial toxicidad de un nuevo fármaco durante el desarrollo farmacéutico.

## CONOCIMIENTOS PREVIOS

### Relación con otras asignaturas de la misma titulación

No se han especificado restricciones de matrícula con otras asignaturas del plan de estudios.

### Otros tipos de requisitos

No hay

## COMPETENCIAS

### 2254 - M.U. en Aproximaciones Moleculares CC Salud 23\_V3

- Que los/las estudiantes sepan aplicar los conocimientos adquiridos y su capacidad de resolución de problemas en entornos nuevos o poco conocidos dentro de contextos más amplios (o multidisciplinares) relacionados con su área de estudio.
- Que los/las estudiantes sepan comunicar sus conclusiones y los conocimientos y razones últimas que las sustentan a públicos especializados y no especializados de un modo claro y sin ambigüedades.
- Que los/las estudiantes posean las habilidades de aprendizaje que les permitan continuar estudiando de un modo que habrá de ser en gran medida autodirigido o autónomo
- Poseer y comprender conocimientos que aporten una base u oportunidad de ser originales en el desarrollo y/o aplicación de ideas, a menudo en un contexto de investigación.
- Conocer en profundidad y comprender la organización a nivel molecular de células, sistemas y procesos de relevancia en las Ciencias de la Salud.
- Conocer en profundidad y comprender las bases moleculares de la enfermedad.
- Conocer en profundidad y comprender las metodologías de investigación básica aplicables a las Ciencias de la Salud.
- Tener capacidad de analizar y sintetizar un problema.
- Tener capacidad de comunicación oral y escrita en una segunda lengua científica.
- Tener capacidad de localizar información.
- Tener capacidad de trabajar en equipo



- Tener capacidad de desarrollar un trabajo interdisciplinar.
- Conocer y comprender los conceptos básicos y las aplicaciones en investigación básica y clínica del estudio de las Bases Bioquímicas de la Toxicología Clínica.
- Conocer, comprender y aplicar en la práctica las técnicas de estudio de las Bases Bioquímicas de la Toxicología Clínica en situaciones relacionadas con la investigación básica y clínica.
- Aprender a identificar, manejar y presentar adecuadamente en informes y exposiciones públicas, conocimientos existentes sobre el estudio de las Bases Bioquímicas de la Toxicología Clínica, usando como vehículo la lengua inglesa.

## RESULTADOS DE APRENDIZAJE

1. Identificar el fenómeno tóxico como una interacción a nivel bioquímico y/o molecular.
2. Identificar la posible toxicidad asociada al uso terapéutico de los fármacos.
3. Reconocer la importancia de los mecanismos moleculares y celulares implicados en la toxicidad para el diseño de fármacos más seguros.
4. Conocer las bases de los fenómenos de toxicidad idiosincrásica.
5. Adquirir conocimientos sobre los modelos biológicos y las estrategias experimentales que permiten la identificación pre-clínica de moléculas potencialmente tóxicas.

## DESCRIPCIÓN DE CONTENIDOS

### 1. Introducción

Conceptos básicos en Toxicología Clínica. La importancia de la Toxicología en el mundo clínico. La relación dosis-respuesta. Seguridad de los fármacos: toxicidad accidental o como exageración de la acción farmacológica. Toxicidad general o tejido-específica. Aproximación molecular y bioquímica a la Toxicología.

### 2. El fenómeno tóxico y su estudio

Toxicocinética. Toxicidad intrínseca e idiosincrásica. Toxinas latentes y bioactivables. Métodos analíticos para el estudio e identificación de los metabolitos. Modelos experimentales para el estudio de los fenómenos tóxicos.



### **3. Las interacciones moleculares como mecanismos básicos de la toxicidad.**

Consecuencias de la interacción de xenobióticos con estructuras y/o funciones celulares. Adaptación vs toxicidad. Dianas moleculares de la acción tóxica: Proteínas y DNA. Tipos de interacciones y sus consecuencias.

### **4. Mecanismos implicados en la toxicidad a nivel celular**

Dianas celulares. Alteraciones de la membrana. Disfunción mitocondrial: papel central de la mitocondria como integrador de los mecanismos de toxicidad y supervivencia celular. Alteración de la homeostasis del calcio. Muerte celular: Necrosis y apoptosis.

### **5. Toxicidad por moléculas bioactivables (I).**

Generación de metabolitos reactivos: papel de los enzimas de biotransformación. Generación de metabolitos electrofílicos. Dianas moleculares. Interacción con DNA y genotoxicidad: Ejemplos. Formación de aductos con proteínas: Consecuencias.

### **6. Toxicidad por moléculas bioactivables (II)**

Toxicidad por radicales libres. Generación de ROS. Mecanismos celulares de defensa antioxidante. Daño oxidativo a DNA. Daño oxidativo a proteínas. Peroxidación lipídica. Balance bioactivación vs detoxificación. Estrategias pre-clínicas de identificación de moléculas bioactivables e interés clínico de sus posibles consecuencias.

### **7. Toxicidad idiosincrásica.**

Causas de la aparición de toxicidad idiosincrásica. Idiosincrasia metabólica: causas, consecuencias y relevancia toxicológica y/o clínica. Importancia de los polimorfismos genéticos. Toxicidad mediada por el sistema inmune: alergia a medicamentos. Binding covalente.

### **8. El estudio de la toxicidad durante el desarrollo de un nuevo medicamento**

Principios de la toxicología regulatoria: seguridad de los fármacos. Fases del estudio preclínico. Modelos y estrategias experimentales: estudios in vitro e in vivo. Toxicidad clínica. Monitorización y seguimiento.

### **9. Nuevas aproximaciones experimentales para estudios de toxicidad**

Aplicación de los cultivos celulares al screening del potencial tóxico de nuevas moléculas y al estudio de mecanismos de toxicidad: ventajas y limitaciones. Análisis mediante técnicas de imagen alto rendimiento: ejemplos. Toxicometabonómica.

Este tema se impartirá como seminario teórico-práctico

**VOLUMEN DE TRABAJO**

| ACTIVIDAD         | Horas        | % Presencial |
|-------------------|--------------|--------------|
| Clases de teoría  | 20,00        | 100          |
| Seminarios        | 15,00        | 100          |
| Trabajos en grupo | 10,00        | 100          |
| <b>TOTAL</b>      | <b>45,00</b> |              |

**METODOLOGÍA DOCENTE**

El desarrollo de la asignatura se estructurará en clases de teoría, seminarios y actividades de carácter metodológico-experimental y asistencia a tutorías.

La docencia en las sesiones de teoría tendrá un carácter fundamentalmente de clase magistral. En dichas sesiones el profesor presentará los contenidos más relevantes del tema, utilizando para ello los medios audiovisuales disponibles.

Como complemento a su formación, los alumnos deberán preparar con carácter obligatorio un trabajo sobre un tema propuesto por los profesores. Dicha actividad se realizará en subgrupos reducidos (dos o tres alumnos). Los estudiantes deberán acudir a las fuentes bibliográficas necesarias y, bajo la tutorización del profesor deberán preparar dicho trabajo en forma de seminario para ser presentado de forma oral y conjunta por todos los componentes del subgrupo.

A cada una de las presentaciones deberán asistir todos los alumnos de la asignatura y al menos un profesor. Tras cada una de las exposiciones se abrirá un turno de discusión en el que participarán todos los asistentes y en el que los autores del trabajo responderán a las cuestiones planteadas.

**EVALUACIÓN**

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.

2. 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

## REFERENCIAS

### Básicas

- - 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>