



TITULACION	PLAN DE ESTUDIOS	CURSO ACADÉMICO
<b>Grado en Ciencia y Tecnología de los Alimentos</b>	<b>0885</b>	<b>2014-2015</b>

TITULO DE LA ASIGNATURA	FUNDAMENTOS DE TOXICOLOGÍA
SUBJECT	ESSENTIALS OF TOXICOLOGY

CODIGO GEA	804278
CARÁCTER (BASICA, OBLIGATORIA, OPTATIVA..)	OBLIGATORIA
DURACIÓN (Anual-Semestral)	SEMESTRAL

FACULTAD	VETERINARIA	
DPTO. RESPONSABLE	TOXICOLOGÍA Y FARMACOLOGÍA	
CURSO	2º	
SEMESTRE/S	PRIMERO	
PLAZAS OFERTADAS (si procede)		

	CRÉDITOS ECTS
TEORÍA	3,5
PRÁCTICAS	1,5
SEMINARIOS	0,5
TRABAJOS DIRIGIDOS	
OTROS: TUTORÍAS, EXÁMENES...	0,5

	NOMBRE	E-MAIL
COORDINADOR	Arturo Anadón Navarro, M <sup>a</sup> Rosa Martínez Larrañaga, M <sup>a</sup> Aranzazu Martínez Caballero	anadon@vet.ucm.es mrml@vet.ucm.es arantxam@vet.ucm.es
PROFESORES	Miguel Capó Martí	capo@vet.ucm.es
	M <sup>a</sup> Teresa Frejo Moya	maytef@vet.ucm.es
	Sebastian Sanchez-Fortun Rodriguez	fortun@vet.ucm.es
	M <sup>a</sup> Jesus Díaz Plaza	majdiaz@vet.ucm.es
	Marta Martínez Caballero	mmartine@vet.ucm.es
	Victor Castellano Santos	victorc@vet.ucm.es
	Irma Ares Lomban	irmaal@vet.ucm.es
	Alejandro Romero Martinez	aromero@vet.ucm.es
	Eva Ramos Alonso	eva.ramos@vet.ucm.es
	Javier del Pino Sans	jdelpino@pdi.ucm.es



### BREVE DESCRIPTOR

Definición y propósito de la Toxicología. Principios Generales de la Toxicología. Absorción, distribución, biotransformación (detoxicación y bioactivación) y excreción de tóxicos; Conocimiento de la naturaleza, mecanismo de acción y efecto de sustancias químicas tóxicas comunes en los alimentos y factores que modifican sus efectos. Evaluación de la toxicidad de agentes químicos; efectos tóxicos sobre órganos-diana específicos; ensayos de toxicidad *in vivo* e *in vitro* para evaluar efectos específicos. Conocimiento de los procesos implicados en la evaluación toxicológica de agentes químicos.

### REQUISITOS Y CONOCIMIENTOS PREVIOS RECOMENDADOS

Se recomienda haber cursado las asignaturas básicas de Química, Bioquímica y Fisiología

### OBJETIVOS GENERALES DE LA ASIGNATURA

#### **Conocimiento de los aspectos básicos de la Toxicología General y Experimental**

1. Conocimiento de los distintos procesos toxicocinéticos. Absorción, distribución, metabolismo y excreción de tóxicos. Principales rutas metabólicas de bioactivación y de detoxificación de xenobióticos.
2. Conocer la naturaleza, mecanismo de acción y efecto de los tóxicos, así como los medios necesarios en caso de intoxicación.
3. Conocimiento de las bases de la etiología general de las intoxicaciones más comunes. Conocimiento del tratamiento general de las intoxicaciones.
4. Conocimiento de procesos tóxicos por órganos (neurotoxicidad, estrés oxidativo y neurodegeneración, hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, toxicidad del tracto respiratorio, toxicidad cardiovascular, hematotoxicidad, toxicidad sobre la reproducción y desarrollo, toxicidad dérmica y ocular, toxicidad sobre el sistema inmune).
5. Evaluar los efectos toxicológicos de sustancias xenobióticas y diseñar y aplicar las pruebas o ensayos y los análisis correspondientes.
6. Conocimiento de los principales ensayos de toxicidad *in vivo* incluyendo toxicidad a dosis única (aguda) y dosis múltiple (subcrónica y crónica), genotoxicidad y carcinogenicidad, toxicidad sobre la reproducción y el desarrollo.
7. Ensayos especiales de toxicidad: neurotoxicidad, hepatotoxicidad, inmunotoxicidad, y toxicidad ocular y dérmica entre otros. Ensayos de toxicidad mediante el uso de animales transgénicos.
8. Ensayos alternativos de toxicidad *in vitro*.
9. Ensayos medioambientales de toxicidad.
10. Extrapolación de los datos de toxicidad obtenidos en los animales de experimentación para el hombre y para el medio ambiente. Evaluación dosis-respuesta.
11. Conocimiento de los procesos implicados en la evaluación toxicológica de agentes químicos: identificación del peligro, caracterización del peligro (incluyendo la evaluación dosis-respuesta); evaluación de la exposición y caracterización del riesgo de agentes o sustancias químicas (Toxicología implicada en el análisis del riesgo)
12. Estándares toxicológicos o valores guía basados en la salud a partir de los ensayos de toxicidad para la prevención de efectos adversos en el hombre utilizados en la evaluación de la seguridad de agentes o sustancias químicas (Toxicología Reguladora).



### GENERAL OBJECTIVES OF THIS SUBJECT

Since, Toxicology is the study of the harmful action of chemicals on biologic issues as well as the prevention of health risks, the course has been organized in several sections to best facilitate its knowledge to food science and technology students. The sections cover (1) general concepts of toxicology, (2) basic toxicology containing lectures on kinetics, metabolism (activation and detoxication of chemicals), and effects on cellular organelles and target organs, (3) testing methods including most of the testing procedures now required to meet regulatory standards (i.e. toxicity assays which are mandatory in the course of safety evaluation of a chemical), (4) regulatory toxicology describing the elements of chemical risk assessment and setting toxicological standards for food safety.

### PRINCIPALES COMPETENCIAS A ADQUIRIR POR LOS ESTUDIANTES

Comprender los retos actuales de la Toxicología en la evaluación de la seguridad de las sustancias naturales y sintéticas y los efectos de la exposición accidental y ocupacional a dichas sustancias.

Conocer los principales ensayos de toxicidad *in vivo* y sus alternativas *in vitro*.

Comprender los importantes retos actuales de la Toxicología e identificar las bases de la evaluación científica del riesgo de diferentes tipos de sustancias.

### RESULTADOS DE APRENDIZAJE BUSCADOS

Desarrollar el hábito de consulta de bases de datos de toxicidad y de normas legales, reglamentarias y administrativas implicadas en la evaluación de la seguridad de uso de agentes químicos o sustancias potencialmente tóxicas presentes en los alimentos.

### PROGRAMA TEÓRICO PRÁCTICO

#### PROGRAMA TEÓRICO

Lección 1. Concepto y evolución histórica de la Toxicología. Subdivisión de la Toxicología. Concepto de Toxicología Alimentaria. Seguridad e inocuidad de los alimentos y requisitos reglamentarios.

Lección 2. Criterios de toxicidad. Nomenclatura y Unidades en Toxicología.

Lección 3. Etiología general de las intoxicaciones. Sintomatología y diagnóstico. Tratamiento general de las intoxicaciones



Lección 4. TOXICOCINÉTICA. Propiedades fisiológicas y anatómicas del tracto gastrointestinal. Mecanismos de absorción. Papel de la microflora intestinal en la toxicidad de compuestos químicos.

Lección 5.- Biotransformación de tóxicos. Reacciones de Fase I. Familias del citocromo P450 y aspectos toxicológicos.

Lección 6.- Biotransformación de tóxicos. Reacciones de Fase II. Enzimas que catalizan las reacciones de Fase II. Factores que afectan la biotransformación de tóxicos.

Lección 7. Distribución y eliminación de tóxicos. Análisis compartimental. Parámetros cinéticos implicados en Toxicología.

Lección 8. TOXICODINAMIA. Mecanismos generales de acción de tóxicos. Principales manifestaciones de efectos tóxicos. Citotoxicidad: mecanismos de muerte celular.

Lección 9.- Radiación ionizante. Efectos tóxicos y mecanismos de la radiación ionizante.

Lección 10.- Carcinogénesis química. Clasificación de carcinógenos en relación a su mecanismo de acción. Mecanismos genotóxico o ADN-reactivo y no genotóxico. Carcinógenos químicos asociados a los hábitos de vida, dieta, y exposición laboral.

Lección 11.- Ensayos de carcinogénesis. Análisis e interpretación de resultados. Métodos alternativos para el ensayo de carcinogenicidad. Puntos críticos o "end-points" en estudios de carcinogenicidad.

Lección 12.- Toxicología genética o genotoxicidad. Mecanismos de inducción de alteraciones genéticas. Métodos generales para identificar toxicidad genética en relación a la carcinogenicidad. Ensayos citogenéticos *in vitro* e *in vivo*.

Lección 13.- Toxicidad por administración única (aguda). Observaciones y medidas. Evaluación e interpretación de resultados.

Lección 14.- Ensayos para la toxicidad sistémica general. Toxicidad por administración reiterada (subcrónica y crónica). Observaciones y medidas. Evaluación e interpretación de resultados.

Lección 15.- Toxicología de la reproducción y del desarrollo. Mecanismos y patogénesis. Factores maternos que afectan al desarrollo. Tóxicos que afectan al desarrollo. Sustancias disruptoras endocrinas. Periodos y puntos críticos.

Lección 16.- Ensayos de toxicidad sobre la reproducción (fertilidad, y otras funciones reproductoras) y el desarrollo (embriotoxicidad y fetotoxicidad incluyendo teratogenicidad). Diseño, análisis e Interpretación de resultados.

Lección 17.- TOXICIDAD EN ÓRGANOS DIANA. Hepatotoxicidad. Tóxicos hepáticos representativos. Ensayos experimentales *in vivo* e *in vitro* útiles para definir factores y mecanismos de lesión hepática.



Lección 18.- Nefrototoxicidad. Agentes nefrotóxicos representativos y mecanismos de lesión renal. Evaluación de efectos nefrotóxicos. Ensayos experimentales *in vivo* e *in vitro*.

Lección 19.- Neurotoxicidad. Manifestaciones y mecanismos de neurotoxicidad asociados a xenobióticos. Detección de efectos neurotóxicos (ensayos funcionales, efectos estructurales en el SN, métodos electrofisiológicos, marcadores bioquímicos). Ensayos experimentales *in vivo* e *in vitro*.

Lección 20.- Toxicidad pulmonar. Agentes químicos que originan respuestas agudas y crónicas de lesión pulmonar. Ensayos *in vivo* e *in vitro* para evaluar lesión pulmonar.

Lección 21.- Toxicidad cardiovascular. Alteraciones comunes en la función cardiaca inducida por agentes cardiotoxicos representativos. Mecanismos generales de cardiotoxicidad. Ensayos de cardiotoxicidad.

Lección 22.- Inmunotoxicidad. Respuestas tóxicas del sistema inmune. Inmunomodulación. Hipersensibilidad sistémica. Modelos animales en ensayos de inmunotoxicidad.

Lección 23.- Toxicidad ocular y dérmica. Agentes químicos representativos que originan alteraciones oculares y dérmicas y mecanismos de acción. Ensayos para evaluar toxicidad ocular y dérmica.

Lección 24.- Efectos tóxicos y mecanismos de los metales más representativos con múltiples efectos tóxicos (arsénico, cadmio, plomo, mercurio, níquel). Biomarcadores de toxicidad Evaluación de la exposición dietética a metales y niveles máximos permitidos.

Lección 25.- Efectos tóxicos y mecanismos de plaguicidas más representativos. Requerimientos básicos de datos de toxicidad para nuevas sustancias plaguicidas.

Lección 26. TOXICOLOGÍA REGULADORA. Organismos y/o Agencias nacionales, europeos e internacionales relacionados con la seguridad sanitaria de los alimentos. Programa conjuntos FAO y OMS. Evaluación del riesgo de agentes químicos en el alimento.

Lección 27.- Evaluación del riesgo de agentes químicos en el alimento. Factores de seguridad/Incertidumbre. Factores de ajuste químico-específico (CSAF). NOEL/NOAEL, LOEL/LOAEL y nivel de exposición sin efecto (BMD) e ingestas (tolerables IDA/IT, o PTWI). Dosis de referencia aguda (ARfD). Margen de exposición (MOE). Estudios de toxicidad *in silico* e *in vitro*.

Lección 28. Principios de evaluación del riesgo relacionados con grupos específicos de sustancias. Principio de umbral toxicológico de preocupación (TTC). Consideraciones especiales para sustancias consumidas en pequeñas cantidades, para nutrientes y para sustancias consumidas en grandes cantidades. Evaluación de la exposición dietética de agentes químicos en alimentos. Uso de niveles máximos o límites máximos de residuos.

Lección 29.- Estimación de exposición en dieta. Evaluación de exposiciones dietéticas agudas y crónicas. Exposiciones agregadas /acumulativas. Biomarcadores de exposición.



Lección 30.- Ensayos medioambientales de toxicidad. Compartimientos acuático, terrestre y aéreo. Estimación de la exposición, distribución ambiental y análisis de efectos (PEC, NOEC, LOEC, PNEC, razón PEC/PNEC).

### **PROGRAMA PRÁCTICO (LABORATORIO, AULA INFORMÁTICA Y SEMINARIOS)**

- Principales muestras que deben recogerse para el análisis toxicológico en casos de intoxicación. Normas para la recogida, preparación y remisión de muestras para la investigación químico-toxicológica.
- Investigación de tóxicos extractivos, volátiles y fijos. Redacción y exposición de los resultados tras la investigación clínica y laboratorial. Presentación de casos.
- Determinación de contaminantes en agua:
  - Determinación de sal y amonio
  - Determinación de arsénico y cianuro
  - Determinación de plomo
- Determinación de nitratos y nitritos en productos cárnicos.
- Ensayos de toxicidad por administración única (aguda). Modelos y cálculos de índices de toxicidad aguda. Métodos de Reed-Muench Miller y Tainer, y Karber.
- Identificación del peligro de sustancias y mezclas químicas. Clasificación, envasado y etiquetado. Normas legales. Supuestos prácticos.
- Evaluación del riesgo medioambiental. Supuestos prácticos. Evaluación de la exposición. Modelos de cálculos.
- Fuentes de información en Toxicología. Consulta de bases de datos.

### **METODO DOCENTE**

- Clase magistral: Explicación de fundamentos teóricos, haciendo uso de herramientas informáticas (ECTS 3,5)
- Clases prácticas en laboratorio y en aula de informática: Aplicación a nivel experimental de los conocimientos adquiridos (ECTS 1,5)
- Seminarios: Presentación y discusión de casos prácticos. Exposiciones (ECTS 0,5)
- Tutorías individuales y colectivas: Orientación y resolución de dudas (ECTS 0,25)
- Exámenes: Pruebas orales y escritas (ECTS 0,25)

### **CRITERIOS DE EVALUACIÓN**

- Examen sobre el contenido teórico de la asignatura (85 %).
  - Evaluación del trabajo en el laboratorio y seminarios (10 %)\*
  - Asistencia a las clases teóricas (5 %)\*.
- La asistencia a las clases prácticas y seminarios es obligatoria para aprobar la asignatura.  
\*Siempre y cuando se hayan aprobado el examen teórico.



Se realizará una evaluación sumativa y formativa al final del cuatrimestre. La evaluación será según criterio del profesorado.

Evaluación.- Se hará una evaluación una vez impartido el programa. Esta evaluación consistirá :

- preguntas formuladas, (se formularán una media de 5 preguntas por Lección o Tema del programa de clases teóricas). Las preguntas serán de tipo "selección múltiple" y "respuesta única". El alumno superará la asignatura cuando obtenga como mínimo un 60 % de respuestas correctas de todas las preguntas formuladas.

Para aprobar la asignatura, además de superar la evaluación de las clases teóricas, el alumno deberá haber demostrado suficiencia en las clases prácticas (con presentación de cuaderno de prácticas).

### OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

### BIBLIOGRAFÍA BÁSICA RECOMENDADA

- CAMEAN, A.M. y REPETTO, M. (2005). Toxicología Alimentaria. Ed. Díaz de Santos, Madrid.
- CONCON, J.M. (1988). Food Toxicology (Part A & Part B). Ed. Marcel Dekker Inc., New York, USA.
- DERACHE, R. (1990). Toxicología y Seguridad de los Alimentos. Ed. Omega, Barcelona.
- GIBSON, G.G. and WALKER, R. (1985). Food Toxicology Real or Imaginary Problems?. Ed. Taylor & Francis, London, UK.
- GORROD, J.W. (1981). Testing for Toxicity. Taylor & Francis Ltd., London, UK.
- KLAASSEN, C.D. and WATKINS, J.B. (1999). Casarett & Doull. Manual de Toxicología. Quinta Edición. Ed. McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A., Mexico.
- LINDNER, E. (1994). Toxicología de los Alimentos. Ed. Acribia, S.A., Zaragoza.
- RECUERDA, M.A. (2011). Tratado de Derecho Alimentario. Aranzadi/Thomson Reuters, Cizur Menor (Navarra).