

TOXICOLOGIA GENÈTICA

CURS 1997-98 (segon semestre)

Professors: A. Creus, R. Marcos

Tema 1. INTRODUCCIÓ

Breu història del desenvolupament de la Toxicologia Genètica. Fonaments de la Toxicologia Genètica. Transferència de tecnologia a la Toxicologia Genètica. El paper de la Toxicologia Genètica en l'avaluació dels efectes sobre la salut. Teratogènesi, mutagènesi i carcinogènesi.

Tema 2. ASPECTES GENÈTICS BÀSICS

Estructura i funció gènica. El cicle cel·lular. Mecànica cromosòmica de les cèl·lules somàtiques i de les germinals. Alteracions del DNA que produeixen efectes genotòxics. Mecanismes de genotoxicitat. Classificació esquemàtica dels efectes genotòxics. Reparació del dany en el DNA.

Tema 3. BASES MOLECULARS DE LA MUTACIÓ GÈNICA

Mutacions. Tipus de mutacions gèniques. Mutagènesi per substitució de bases. Mutagènesi per desplaçament de la pauta de lectura. Mecanismes que contribueixen a la mutació espontània.

Tema 4. BASES MOLECULARS DE LA MUTACIÓ CROMOSÒMICA

Tipus d'alteracions cromosòmiques: estructurals i numèriques. Paper dels trencaments de cadena simple i doble en les alteracions cromosòmiques. Aneuploidia i pèrdua cromosòmica. Intercanvis entre cromàtides germanes.

Tema 5. MECANISMES DE REPARACIÓ

Reparació i mutagènesi. Mecanismes de reparació. Reparació per reversió del dany induït. Reparació per escissió de bases. Reparació per escissió de nucleòtids. Reparació de mals aparellaments. Tolerància al dany genètic. Mutagènesi en les cèl·lules eucariotes.

Tema 6. MUTÀGENS FÍSICS I QUÍMICS

Naturalesa físico-química dels mutàgens. Mutàgens químics que requereixen activació metabòlica. Mutàgens químics que són activats per la llum. Mutàgens directes. Mutàgens indirectes. Agents intercalants. Anàlegs de base. Radiació ionitzant. Microones. Llum ultraviolada. Ultrasons.

Tema 7. CARCINOGENÈSI

La naturalesa del càncer. Claus sobre l'origen del càncer. Base genètica del càncer. Protooncogens. Gens supressors de tumors. Distorsió del creixement en les cèl·lules canceroses. La carcinogènesi com un procés multifàsic. Gens importants en la clínica del càncer.

Tema 8. FARMACOCINÈTICA I FARMACOGENÈTICA

Principis generals de farmacocinètica. Extrapolació de dades dels animals a l'home. Dosimetria molecular. Variabilitat genètica en la biotransformació dels xenobiòtics. Polimorfismes de *loci* enzimàtics implicats en la biotransformació. Citocrom P450. Glutatió-s-transferases. Altres enzims. Polimorfismes farmacogenètics i susceptibilitat a les malalties.

Tema 9. SUSCEPTIBILITAT HEREDITÀRIA A LA MUTACIÓ

Mecanismes de susceptibilitat heretada a la mutació. Malalties hereditàries caracteritzades per deficiències en la reparació: *xeroderma pigmentosum*, tricotiodistròfia, síndrome de Cockayne i anèmia de Fanconi. Malalties hereditàries caracteritzades per respostes cel·lulars deficientes al dany genètic: *ataxia telangiectasia* i síndrome de Bloom. Altres malalties amb possibles defectes en el processat del DNA danyat.

Tema 10. ANTIMUTAGÈNESI I ANTICARCINOGENÈSI

Definicions. Desmutagènesi. Mecanismes a nivell de DNA. Detecció d'activitat antimutagènica. Mecanismes extracel·lulars. Modulació del metabolisme i bloqueig d'espècies reactives. Modulació de la reparació del DNA i control de l'expressió genètica. Mecanismes d'inhibició de la promoció, progressió, invasió i metastasi. Noves perspectives sobre la prevenció de la mutació i el càncer.

Tema 11. ASSAIGS DE MUTAGÈNESI

Assaigs amb bacteris: el test d'Ames. Assaigs amb cultius de cèl·lules de mamífer: mutació genètica, mutació cromosòmica i intercanvis entre cromàtides germanes. Assaigs amb *Drosophila*: mutacions letals recessives lligades al sexe i mutació-recombinació somàtica. Assaigs *in vivo* amb mamífers: *locus* específic, letal dominant i aberracions cromosòmiques.

Tema 12. NOVES TÈCNiques EN ASSAIGS DE MUTAGÈNESI

Detecció d'adductes en el DNA i a les proteïnes. L'assaig d'electroforèsi en microgel de cèl·lules aïllades. Utilització de tècniques d'hibridació *in situ* fluorescent. Detecció d'aneuploidia. Utilització de línies cel·lulars modificades per enginyeria genètica. Utilització d'animals transgènics.

Tema 13. DESENVOLUPAMENT DE BATERIES D'ASSAIGS

Filosofia general. Sistemes matricials i sistemes jerarquitzats. Aproximacions al desenvolupament d'una bateria d'assaigs. Recomanacions bàsiques. Interpretació de les dades de les bateries d'assaigs. Importància dels controls.

Tema 14. ESTADÍSTICA I TOXICOLOGIA GENÈTICA

Introducció. Anàlisi estadística. Disseny experimental. Aspectes estadístics importants en els assaigs de genotoxicitat. La potència d'un test estadístic. Significat biològic i significat estadístic. Distribució de les dades. Transformacions. Estadística paramètrica vs no paramètrica. L'ús de controls històrics.

Tema 15. ESTIMACIÓ DEL RISC GENÈTIC

Consideracions bàsiques i definició de risc. Estimació del risc en cèl·lules germinals i somàtiques. Relació entre la ruta d'exposició, el metabolisme i la dosi total. Barreres sanguínies i gonadals. Dosimetria molecular dels mutàgens. Aproximacions al risc en cèl·lules germinals emprant models animals. Extrapolació de les dades.

Tema 16. CARACTERITZACIÓ DEL RISC GENÈTIC EN HUMANS

Estratègies per a la caracterització qualitativa del risc. Classificació dels efectes genotòxics. Organismes i relevància pels humans. Atenuació qualitativa de l'exposició. Categorització del risc. Extrapolació dosi-resposta. Mètodes per estimar la potència. Dosi efectiva més baixa. Mètodes per extrapolar a baixes dosis. Determinació quantitativa de l'exposició.

Tema 17. FACTORS MODIFICADORS DEL RISC GENÈTIC

Factors endògens. Nivells basals de mutació. Replicació cèl·lular. Edat. Dieta. Factors laborals. Estil de vida. Duració de l'exposició.

Tema 18. PRINCIPIS BÀSICS EN LA BIOMONITORITZACIÓ

Monitorització ambiental. Monitorització biològica. Monitorització humana. Biomarcadors. Marcadors d'exposició a genotoxines. Marcadors d'interaccions genotoxines-DNA. Marcadors de dany genètic irreversible. Epidemiologia molecular. Correlacions epidemiològiques.

Tema 19. BIOMONITORITZACIÓ DE POBLACIONS HUMANES

Espectre mutacional en poblacions exposades i no exposades. Transcendència dels paràmetres genotòxics en l'estima de risc carcinogènic. Poblacions exposades ambientalment. Poblacions exposades laboralment. Poblacions exposades mèdicament.

Tema 20. LEGISLACIÓ I PERSPECTIVES DE LA TOXICOLOGIA GENÈTICA

Genotoxicitat i legislació. Genotoxicitat i registre de noves substàncies. Normativa de l'OCDE. Nivells de permissivitat i ús. Les bones pràctiques de laboratori. Perspectives en el desenvolupament de la Toxicologia Genètica.

BIBLIOGRAFIA

- BRUSICK, D. Principles of Genetic Toxicology. 2nd Edition. Plenum Press (1987)
BRUSICK, D. (Editor) Methods for Genetic Risk Assessment. Lewis Publishers (1994)
FRIEDBERG, E.C., WALKER, G.C. and SIEDE, W. DNA Repair and Mutagenesis. ASM Press (1995)
LI, A.P. and HEFLICH, R.H. (Editors) Genetic Toxicology. CRC Press (1991)
PHILLIPS, D.H. and VENITT, S. (Editors) Environmental Mutagenesis. BIOS Scientific Publishers (1995)
TARDIFF, R.G., LOHMAN, P.H.M. and WOGAN, G.N. (Editors) Methods to Assess DNA Damage and Repair. John Wiley & Sons (1994)