



Detaljni izvedbeni nastavni plan za kolegij:
Toksikologija lijekova

Akadska godina: 2019/2020

Studij: Diplomski sveučilišni studij "Istraživanje i razvoj lijekova"

Kod kolegija: IRL105

ECTS bodovi: 5

Jezik na kojem se izvodi kolegij: Hrvatski

Nastavno opterećenje kolegija: 45 sati (22 P + 10 S + 13V)

Preduvjeti za upis kolegija: -

Nositelj kolegija i kontakt podaci:

Titula i ime: Izv. prof. dr. sc. Mirela Sedić

Adresa: Radmile Matejčić 2 51000 Rijeka

tel: -

e-mail: msedic@biotech.uniri.hr

Vrijeme konzultacija: po dogovoru

Izvođači i nastavna opterećenja:

Izv. prof. dr. sc. Mirela Sedić (19P + 10S)

Izv. prof. dr. sc. Sanja Koštrun (2P + 2V, 1 grupa)

Doc. dr. sc. Darko Marković (1P + 4V, 1 grupa)

Dr. sc. Željka Peršurić (4V x 2 grupe)

Mr. sc. Petra Grbčić (2V x 2 grupe)

Mr. sc. Iris Car (1V x 2 grupe)

Obavezna literatura:

1. Pharmaceutical Toxicology (ULLA Postgraduate Pharmacy Series);

Gerald J. Mulder (Editor), Lennart Dencker (Editor), Pharmaceutical Press (RPS Publishing), 2006

Preporučena dodatna literatura (izborna): -



Opis predmeta (sažetak i ciljevi kolegija): Kolegij Toksikologija lijekova daje pregled osnovnih pojmova, biokemijskih i fizioloških procesa, te metoda i modela vezanih za predklinička istraživanja svojstava lijekova poput njihove absorpcije, distribucije, metabolizma, eliminacije, toksičnosti i mehanizma djelovanja. Posebice, kolegij će dati uvod u najnovije tehnologije i *in vitro* sustave koji se danas koriste u farmaceutskoj industriji za procjenu toksičnosti novih lijekova u ranim fazama otkrića i razvoja lijekova. Ciljevi kolegija su naučiti studente razlikovati i opisati različite molekularne mehanizme toksičnih učinaka lijekova na pojedina tkiva i organe, te usvojiti metode za utvrđivanje toksičnosti koje se koriste u ranom probiru lijekova.

Ishodi učenja:

Opće kompetencije koje će se razvijati na predmetu: A1, A2, A3, A5, A7, A8, B1, B5, C1, C2, C4 (na temelju Tablice općih vještina)

Specifične kompetencije:

Nakon završenog kolegija, studenti će moći:

- Objasniti mehanizme toksičnih učinaka lijekova na pojedine organe
- Objasniti odnos između doze i odgovora na lijek
- Objasniti pojam terapijskog indeksa
- Navesti vrste i primjere interakcija između lijekova
- Navesti faze metabolizma lijekova i ključne enzime
- Objasniti ulogu transportera za lijekove u istraživanju interakcija između lijekova i toksičnosti lijekova
- Objasniti važnost analize polimorfizama enzima koji metaboliziraju lijekove za određivanje individualne doze na konkretnim primjerima lijekova
- Objasniti važnost procjene mitohondrijske toksičnosti u ranoj fazi otkrića i razvoja lijekova
- Objasniti ulogu molekularnih komponenti staničnih spojnica u toksičnim učincima lijekova
- Objasniti princip metoda i razlikovati *in vitro* modele i sustave za ispitivanje toksičnih učinaka novih lijekova u predkliničkim ispitivanjima
- Navesti primjere terapijskih proteina i peptida, te objasniti strategije za smanjenje njihove imunogeničnosti
- Razlikovati metode molekularnog oslikavanja i navesti primjere njihove primjene u istraživanju lijekova
- Objasniti koncept *in silico* toksikologije
- Diskutirati znanstvene radove koji izučavaju toksične učinke lijekova
- Pronaći relevantne informacije iz područja toksikologije lijekova na Internetu

Detaljni sadržaj kolegija (teme/naslovi predavanja, seminara i vježbi):

A. Predavanja (22 sata):

P1. Uvod u toksikologiju lijekova (2 sata):

- Podjela i mehanizmi toksičnosti



- Lipinski pravilo pet
- Bioraspoloživost i toksikokinetika
- Veza između doze i odgovora
- Terapeutski indeks
- Interakcije između lijekova

P2. Metabolizam lijekova (2 sata):

- Faze metabolizma lijekova i ključni enzimi
- Katalitički ciklus citokroma P450
- Primjeri lijekova koji inhibiraju ili induciraju citokrom P450 enzime

P3. Uloga transporterata za lijekove u učinkovitosti i toksičnosti lijekova (2 sata):

- Važnost i podjela transporterata za lijekove
- Mehanizmi pomoću kojih transporteri doprinose nepoželjnim učincima lijekova
- Interakcije između lijekova posredovane transporterima za lijekove
- Primjeri in vitro metoda za istraživanje interakcija između lijekova i ABC transporterata

P4. Farmakogenetika i farmakogenomika (1 sat):

- Osnovni pojmovi
- Genetski polimorfizmi meta lijekova
- Genetski polimorfizmi enzima koji metaboliziraju lijekove
- Genetski polimorfizmi transporterata za lijekove

P5. Celularni i molekularni mehanizmi toksičnosti lijekova I (2 sata):

- Fosfolipidoza i kolestaza koju induciraju lijekovi
- Lizosomotropizam
- Stvaranje reaktivnih metabolita
- Oksidativni stress kao mehanizam kardiotoksičnosti: doksorubicin

P6. Celularni i molekularni mehanizmi toksičnosti lijekova II (1 sat):

- Struktura i funkcija mitohondrija
- Mehanizmi mitohondrijske toksičnosti i primjeri lijekova
- In vitro metode i stanični modeli za ispitivanje mitohondrijske toksičnosti lijekova

P7. *In vitro* modeli za procjenu toksičnosti lijekova (2 sata):

- Trodimenzionalni modeli staničnih kultura i vrste podloga za njihov uzgoj (prirodne i sintetske matrice); kultura organa/eksplantata, organotipska kultura, celularni sferoidi, kulture polariziranih epitelnih stanica, kulture stanica na mikronosačima, 3D ko-kulture stanica
- Mikrofluidni sustavi: „organi na čipu“ (jetra, bubrezi, pluća)

P8. Stanična adhezija i komunikacija i toksični učinci lijekova (1 sat):

- Funkcionalna klasifikacija, građa i biološka uloga staničnih spojnica
- Oštećenje čvrstih spojnica kao mehanizam toksičnosti: primjer irinotekan



- Uloga propusnih spojnica u hepatotoksičnim i nefrotoksičnim učincima lijekova

P9. Kemijska karcinogeneza (1 sat):

- Definicija i mehanizmi kemijske karcinogeneze
- Podjela karcinogena prema načinu djelovanja
- Metabolička aktivacija kemijskih karcinogena
- Metode za testiranje karcinogenosti

P10. Teratogeneza (2 sata):

- Osnovni pojmovi
- Pregled embrionalnog razvoja
- Principi teratogeneze: Wilsonovi principi; kritični periodi u razvoju
- Mehanizmi teratogenog učinka lijekova
- In vitro testovi embriotoksičnosti
- In vivo modeli razvojne toksičnosti

P11. Imunotoksikologija u procjeni sigurnosti uporabe lijekova (1 sat):

- Imunotoksični učinci lijekova i njihove kliničke posljedice: imunosupresija, imunostimulacija, prekomjerna osjetljivost, autoimunost
- Primjeri imunomodulatornih lijekova

P12. Uporaba matičnih stanica u toksikologiji lijekova (1 sat):

- Karakteristike matičnih stanica
- Podjela matičnih stanica
- Primjena matičnih stanica u testiranju toksičnih učinaka lijekova

P13. Biomarkeri kao prediktivno sredstvo u toksikološkim ispitivanjima (1 sat):

- Važnost biomarkera u farmaceutskoj industriji
- Karakteristike idealnog biomarkera toksičnosti
- Biomarkeri oštećenja jetre kojeg izazivaju lijekovi
- Biomarkeri oštećenja bubrega koje induciraju lijekovi
- Biomarkeri kardiotoksičnosti
- Nove multipleks platforme za mjerenje biomarkera toksičnosti

P14. *In silico* predviđanje toksičnosti lijeka (2 sata):

- Uvod u računalnu toksikologiju
- Metode za predikciju toksičnosti *in silico*: metode koje modeliraju biokemijske reakcije važne za toksičnost, metode koje imitiraju ljudsko poimanje toksikoloških fenomena, metode koje se temelje na eksperimentalno dobivenim podacima
- Integrirani računski sustavi za predviđanje toksičnosti
- Primjer metode temeljene na eksperimentalno dobivenim podacima: kvantitativni odnosi između strukture i aktivnosti (engl. Quantitative structure-activity relationships, QSAR)



P15. Procjena sigurnosti lijekova – regulatorni aspekti (1 sat):

- Europska legislativa u globalnom okruženju
- Dobra laboratorijska praksa
- Smjernice kliničkih ispitivanja
- Procjena sigurnosti lijeka u korelaciji sa terapijskom učinkovitošću
- Faze u procesu procjene sigurnosti lijeka
- Prediktivna vrijednost istraživanja na životinjama
- Ispitivanja sigurnosti lijeka nakon njegova izlaska na tržište

B. Seminari (10 sati):

S1 Mehanizmi kardiotsičnosti (2 sata):

- Akcijski potencijal kardiomiocita i definicija QT intervala
- Uloga hERG kanala u elektrofiziologiji srca
- Važnost mjerenja aktivnosti hERG kanala u testiranju novih lijekova
- Metode za mjerenje aktivnosti hERG kanala
- Primjer lijekova koji imaju kardiotsične učinke: doksorubicin

S2 Mehanizmi hepatotsičnosti (2 sata):

- Mehanizmi oštećenja jetre izazvanog lijekovima
- Klinička i patološka obilježja bolesti jetre koje izazivaju lijekovi
- Molekularni mehanizam hepatotsičnosti paracetamola
- Oštećenja jetre kojeg izazivaju pripravci dobiveni iz biljaka (ljekovito bilje, tradicionalna kineska medicina)

S3 Mehanizmi oštećenja bubrega kojeg uzrokuju lijekovi (2 sata):

- Klinička prezentacija oštećenja bubrega uzrokovanog lijekovima
- Mjesta oštećenja bubrega ovisno o lijeku
- Mehanizmi nefrototsičnosti antibiotika

S4 Mehanizmi neurotsičnosti uzrokovane lijekovima (2 sata):

- Uloga krvno-moždane barijere u održavanju homeostaze u mozgu
- Ključni celularni procesi u razvoju mozga i metode za njihovu *in vitro* evaluaciju
- *In vitro* sistemi za procjenu neurotsičnosti lijekova u predkliničkoj fazi istraživanja: mikroelektrodni čip (engl. Microelectrode array, MEA)
- Neurotsični učinci psihoaktivnih droga: primjer amfetamini

S5 Metode molekularnog oslikavanja u istraživanju lijekova (2 sata):

- Pregled metoda: optičko (fluorescentno i bioluminiscentno) oslikavanje, magnetska rezonanca (magnetic resonance imaging), ultrazvučno oslikavanje, pozitronska emisijska tomografija (Positron Emission Tomography) i kompjuterizirana tomografija (Computed Tomography)
- Primjena metoda molekularnog oslikavanja: farmakokinetika i farmakodinamika



C. Vježbe (13 sati):

V1 (1 sat) Ispitivanje učinka lijekova na indukciju apoptoze normalnih i tumorskih stanica čovjeka

V2 (2 sata): Ispitivanje citotoksičnih učinaka lijekova mjerenjem aktivnosti enzima laktat dehidrogenaze

V3 (4 sata): Analiza farmakološki aktivne komponente lijeka uporabom masene spektrometrije

V4 (2 sata): *In silico* metode i modeli u predikciji toksičnosti lijekova (Fidelta d.o.o., Zagreb)

V5 (4 sata): *In vivo* toksikološka ispitivanja lijekova (animalni modeli) (Fidelta d.o.o., Zagreb)

Obveze, način praćenja i vrednovanje studenata:

Nastava je organizirana u obliku predavanja, seminara i vježbi povezanih tematskim cjelinama. Na predavanjima će se definirati i opisati osnovne postavke i pojmovi, te principi metoda koje će se analizirati i razrađivati tijekom vježbi i seminara. Predavanja, seminari i vježbe su obavezni. O pohađanju nastave vodi se evidencija za svakog studenta. Svi oblici nastave započinju u točno naznačeno vrijeme navedeno u rasporedu, a kašnjenje će se tretirati kao izostanak.

Znanje će se kontinuirano provjeravati (testovi, ulazni kolokviji na vježbama i seminarske prezentacije). Studenti su dužni sudjelovati u radu korištenjem informacijske tehnologije, uključujući aktivno pretraživanje i korištenje materijala dostupnih na Internetu, u svrhu razvijanja sposobnosti pretraživanja, usporedbe i analize dobivenih rezultata, te kritičkog procjenjivanja njihove vrijednosti. U tu svrhu studenti bi trebali suvereno koristiti računalne programe Microsoft Word, Microsoft Excel i Microsoft Power Point, te se aktivno služiti barem jednim stranim jezikom (preporuka: engleski jezik zbog znanstvene literature).

Vrednovanje obveza studenata:

	Test 1	20 bodova	
	Test 2	20 bodova	
KONTINUIRANA NASTAVA	Laboratorijske vježbe	21 bod	70 bodova
	Seminarska prezentacija (Power Point)	9 bodova	
ZAVRŠNI ISPIT	Završni pismeni ispit	30 bodova	30 bodova

Redovito pohađanje nastave:

Student može opravdano izostati sa najviše 30% nastave (predavanja i seminari) isključivo zbog zdravstvenih razloga, što opravdava liječničkom ispričnicom. Laboratorijske vježbe su obavezne, te student NEMA mogućnosti nadoknade izostanka sa vježbi. Ako student opravdano ili neopravdano izostane sa više od 30% nastave, ne može nastaviti praćenje kolegija, odnosno gubi mogućnost izlaska na završni ispit.

Laboratorijske vježbe:

Student je dužan na vježbe donijeti kutu, bilježnicu, kalkulator i pisane upute za vježbe koje će prethodno dobiti od nastavnika. Studenti će tijekom vježbi voditi laboratorijski dnevnik rada u koji će unositi i opisati sve rezultate mjerenja (u obliku tablica, grafova i slika) i vlastita zapažanja, te sve izračune i zaključke za svaku vježbu. Ocjenjivati će se vježbe V1-V3 koje se izvode na Odjelu za biotehnologiju, dok su vježbe 4 i 5 pokazne vježbe koje će se održati u Fidelti u Zagrebu u okviru REDOVNE NASTAVE na kolegiju. Svaka vježba 1-3 nosi ukupno 7 bodova. Na početku



svake vježbe, studenti će pisati ulazni kolokvij koji će sadržavati 4 pitanja vezanih za određenu vježbu, a koji će nositi ukupno 4 boda. Preostala 3 boda studenti stječu na temelju dnevnika rada (prikaz i interpretacija dobivenih rezultata, samostalno izvođenje zaključaka, urednost i sistematičnost u pisanju dnevnika rada) i eksperimentalnog rada u laboratoriju.

Seminarska prezentacija:

Svaki je student dužan pripremiti Power Point prezentaciju (.ppt) u trajanju od najviše 10 minuta koju će usmeno prezentirati. Tijekom izlaganja, student treba navesti ciljeve rada, vrlo kratko opisati osnovne principe najvažnijih metoda korištenih u radu (ne opisivati sve korištene metode!), detaljno opisati i diskutirati rezultate opisanog istraživanja, te izvesti nekoliko glavnih zaključaka. Osim razumijevanja problematike obrađene u prezentaciji i sposobnosti povezivanja i nadogradnje na prethodno stečena znanja, nastavnik će ocjenjivati i prezentacijske vještine studenta.

Testovi 1 i 2

Svaki test sadrži 10 pitanja na koja studenti odgovaraju opisno, pri čemu svako pitanje nosi 2 boda.

Prolazna ocjena iz oba testa uvjet je za pristupanje završnom pismenom ispitu!

Završni pismeni ispit

Završni pismeni ispit se sastoji od 30 pitanja na zaokruživanje pri čemu je samo jedan odgovor točan, a nosi ukupno 30 ocjenskih bodova. Ocjenjivanje završnog ispita provesti će se na sljedeći način:

0-14 bodova - ne zadovoljava poznavanje ispitne materije (nedovoljan F)

15 - 17 bodova (dovoljan D)

18 - 22 bodova (dobar C)

23 - 26 bodova (vrlo dobar B)

27 - 30 bodova (izvrstan A)

Ispitni rokovi:

1. ispitni rok održat će se 8.5.2020. , 8-9h, O-030

2. ispitni rok održat će se 30. 06.2020. , 15-16h, O-030.

3. ispiti rok održati će se u srpnju prema dogovoru sa studentima

4. ispitni rok održati će se u rujnu prema dogovoru sa studentima

Formiranje ocjene (prema Pravilniku o studijima Sveučilišta u Rijeci):

Studenti koji su tijekom kontinuiranog dijela nastave ostvarili:

- od 0 do 34,9% ocjenskih bodova ne mogu pristupiti završnom ispitu
- više od 35% ocjenskih bodova mogu pristupiti završnom ispitu.



Prema postignutom ukupnom broju ocjenskih bodova dodjeljuju se sljedeće konačne ocjene:

Postotak usvojenog znanja i vještina	ECTS ocjena	Brojčana ocjena
90% do 100%	A	Izvrstan (5)
75% do 89,9%	B	Vrlo dobar (4)
60% do 74,9%	C	Dobar (3)
50% do 59,9%	D	Dovoljan (2)
0% do 49,9%	F	Nedovoljan (1)

Konačna ocjena je zbroj bodova ostvarenih tijekom nastave i bodova ostvarenih na završnom ispitu, a prolazne ocjene su izvrstan (5), vrlo dobar (4), dobar (3) i dovoljan (2).

Raspored nastave:

Datum	Grupa	Vrijeme	Broj sati nastave	Mjesto	Oblik nastave	Izvođač
20.4.2020.	svi	12-16:30	6	O-268	P1 P2 P3	M. Sedić
21.4.	OTVORENI DANI ODJELA ZA BIOTEHNOLOGIJU					
22.4.	G1 G2	10-10:45 11-11:45	2	Praktiku mi 1 & 2	V1 2 grupe	P. Grbčić
23.4.	svi	13-16:30	4	O-269	P4 P5 P6	M. Sedić
24.4.	svi	9-12:30	4	O-268	P7 S1	M. Sedić
27.4.	svi	14-17:30	4	O-269	P8 P9 S2	M. Sedić
28.4.	svi	8-9	1.333	O-030	TEST 1	I Car
		9:15- 12:30	4	O-268	P10 S3	M. Sedić
29.4.	G1 G2	9-10:30 10:45- 12:15		Praktiku m 1 & 2	V2 2 grupe	I Car



30.4.	svi	14-15:45	2	O-269	P11 P12	M. Sedić
4.5.	svi	14-18	5	O-268	P13 S4 S5	M. Sedić
5.5.	G1 G2	10-11:30 11:45- 13:15	4	Praktiku m 3	V3 2 grupe	Ž. Peršurić
6.5.	svi	10-17	9	Fidelta Zagreb	P14 P15 V4 V5	S Koštrun D Marković
7.5.	svi	13-14	1.333	O-030	TEST 2	P Grbčić
8.5.	svi	8-9	1.333	O-030	Završni pismeni ispit	I Car

Dodatne informacije:

Mole se svi studenti da se odazovu vrednovanju kvalitete nastavnog rada nastavnika i suradnika kako bi se na temelju procjena i sugestija mogla unaprijediti nastava na ovom kolegiju. Vrednovanje nastave putem ISVU sustava provodi se aplikacijom „studomat“ na obrascu definiranom na razini Sveučilišta u Rijeci, a rezultati su anonimni. Više informacija o svim aspektima ovog procesa možete pronaći u Priručniku za kvalitetu studiranja Sveučilišta u Rijeci.

Akadska čestitost

Studenti su dužni poštovati načela akademske čestitosti te se upućuju na dokumente Sveučilišta u Rijeci: *Etički kodeks Sveučilišta u Rijeci* te *Etički kodeks za studente*.