

Detaljni izvedbeni nastavni plan za kolegij:

Toksikologija lijekova**Akadska godina:** 2026/2027**Studij:** Diplomski sveučilišni studij "Istraživanje i razvoj lijekova"**Kod kolegija:** IRL105**ECTS bodovi:** 5**Jezik na kojem se izvodi kolegij:** Hrvatski**Nastavno opterećenje kolegija:** 50 sati (22 P + 14 S + 14V)**Preduvjeti za upis kolegija:** -**Nositelj kolegija i kontakt podaci:**

Titula i ime: doc. dr. sc. Stribor Marković

Adresa: Radmile Matejčić 2 51000 Rijeka

e-mail: stribor.markovic@uniri.hr**Vrijeme konzultacija:** po dogovoru**Izvođači i nastavna opterećenja** (suradnici, asistenti, tehničar/laborant): doc. dr.

sc. Stribor Marković (22 P + 14 S)

prof. dr. sc. Jelena Ban (7V, 1 grupa)

Doc. dr. sc. Toni Todorovski (7V, 1 grupa)

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
- Terapijski 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 transportera za lijekove u učinkovitosti i toksičnosti lijekova (2 sata):

- Važnost i podjela transportera 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 transportera

P4. Farmakogenetika i farmakogenomika (1 sat):

- Osnovni pojmovi
- Genetski polimorfizmi meta lijekova
- Genetski polimorfizmi enzima koji metaboliziraju lijekove
- Genetski polimorfizmi transportera 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 učinkovitosti
- 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 kardiotoksičnosti (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 kardiotoksične učinke: doksorubicin

S2 Mehanizmi hepatotoksičnosti (2 sata):

- Mehanizmi oštećenja jetre izazvanog lijekovima
- Klinička i patološka obilježja bolesti jetre koje izazivaju lijekovi
- Molekularni mehanizam hepatotoksičnosti 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 nefrotoksičnosti antibiotika

S4. Mehanizmi neurotoksičnosti 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 neurotoksičnosti lijekova u predkliničkoj fazi istraživanja: mikroelektrodni čip (engl. Microelectrode array, MEA)
- Neurotoksični 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

S6. Mehanizmi respiratorne toksičnosti

- Struktura i funkcija respiratornog sustava
- Faktori koji doprinose respiratornoj toksičnosti
- Respiratorni toksikanti
- Odgovor respiratornog sustava na toksikante
- Metode istraživanja respiratorne toksičnosti

S7. Farmakovigilancija

- Područje farmakovigilancije
- Nuspojave i drugi štetni učinci lijekova

- Epidemiologija nuspojava i načini prikupljanja informacija
- Važnost prikupljanja informacija o nuspojavama

C. Vježbe (13 sati):

- V1. Ispitivanje učinka lijekova na indukciju apoptoze (2 sat)
V2. Ispitivanje citotoksičnih učinaka lijekova mjerenjem aktivnosti enzima laktat dehidrogenaze (2 sata) V3. Analiza farmakološki aktivne komponente lijeka uporabom masene spektrometrije (4 sata)
V4. *In silico* metode i modeli u predikciji toksičnosti lijekova (2 sata) V5. *In vivo* toksikološka ispitivanja lijekova (animalni modeli) (4 sata)

Obveze, način praćenja i vrednovanje studenata:

Studenti su dužni redovito pohađati nastavu i aktivno sudjelovati u svim oblicima nastave. Studenti se trebaju unaprijed pripremiti za seminare i predavanja. Redovitost u učenju i znanje studenata provjeravat će se kroz seminare, zadaće i na kolokvijima (pismeno), a njihova ukupna ocjena činiti će 70% konačnog uspjeha studenta. Prolaz na kolokvijima je preduvjet za izlazak na završni ispit, rezultati kojeg će činiti 30% završne ocjene kolegija. **Ispitni rokovi:**

1. ispitni rok održat će se 12. svibnja 2026. u 12h u O-339.
2. ispitni rok održat će se u lipnju prema dogovoru sa studentima
3. ispiti rok održati će se u lipnju 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):

Raspodjela ocjenskih bodova: tijekom kontinuirane nastave stiče se maksimalno 70% ocjenskih bodova, a na završnom

ispitu 30%. 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
13.05.2027.	svi	13-16	4	O-268	P1, P2	Stribor Marković
14.05.2027.	svi	9-12	4	O-268	P3, P4	Stribor Marković
17.05.2027.	svi	9-12	4	O-268	P5, P6, P7, P8	Stribor Marković
18.05.2027.	svi	9-12	4	O-268	P9, P10, P11	Stribor Marković
19.05.2027.	svi	9-12	4	O-268	P12, P13, P14	Stribor Marković
24.05.2027.	svi	13-16	4	O-268	P15, S	Stribor Marković
25.05.2027.	svi	9-12	4	O-268	S	Stribor Marković
26.05.2027.	svi	9-12	4	O-268	S	Stribor Marković
31.05.2027.	Svi	9-12	4	O-268	S	Stribor Marković
01.06.2027.	svi	9-13	5		V	Jelena Ban
02.06.2027.	svi	9-13	5		V	Toni Todorovski
03.06.2027.	svi	9-13	4		V	Jelena Ban
04.06.2027.	svi	9-10	2	O-268	Ispit	Stribor Marković

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*.