



Detaljni izvedbeni nastavni plan za kolegij:  
**Toksikologija lijekova**

**Akadska godina:** 2023/2024

**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: doc. dr. sc. Ivan Gudelj

Adresa: Radmile Matejčić 2 51000 Rijeka

tel: -

e-mail: ivan.gudelj@uniri.hr

**Vrijeme konzultacija:** po dogovoru

**Izvođači i nastavna opterećenja (suradnici, asistenti, tehničar/laborant):**

doc. dr. sc. Ivan Gudelj (13 P + 10 S )

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

Izv. prof. dr. sc. Jelena Ban (3V, 1 grupa)

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

Doc. dr. sc. Toni Todorovski (4V, 1 grupa)

Doc. dr. sc. Andrea Skelin (1P)

Doc. dr. sc. Ivana Vinković Vrček (3P)

Antonio Šare, mag. pharm. (2P)

**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 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

C. Vježbe (13 sati):



- V1. Ispitivanje učinka lijekova na indukciju apoptoze (1 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 10. svibnja 2023. prema dogovoru sa studentima
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
23.04.2024.	svi	naknadno	4	naknadno	P1 P2	Ivan Gudelj
24.04.2024.	svi	naknadno	2	naknadno	P3	Antonio Šare
25.04.2024.	svi	naknadno	1	naknadno	P4	Andrea Skelin
29.04.2024.	svi	naknadno	3	naknadno	P5 P6	Ivan Gudelj
30.04.2024.	svi	naknadno	3	naknadno	P7 P12	Ivana Vinković Vrček
2.05.2024.	svi	naknadno	4	naknadno	P8 P9 P10	Ivan Gudelj
3.05.2024.	svi	naknadno	2	naknadno	P11 P13	Ivan Gudelj
6.05.2024.	svi	naknadno	9	naknadno	P14 V4 P15 V5	Sanja Koštrun Darko Marković
7.05.2024.	svi	naknadno	1	naknadno	TEST1	Ivan Gudelj
8.05.2024.	svi	naknadno	4	naknadno	V3	Toni Todorovski
8.05.2024.	svi	naknadno	4	naknadno	S1 S2	Ivan Gudelj
9.05.2024.	svi	naknadno	3	naknadno	V1-V2	Jelena Ban
10.05.2024.	svi	naknadno	4	naknadno	S3 S4	Ivan Gudelj
10.05.2024.	svi	naknadno	2	naknadno	S5	Ivan Gudelj
13.05.2024.	svi	naknadno	1	naknadno	TEST2	Ivan Gudelj
15.05.2024.	svi	naknadno	1	naknadno	ZAVRŠNI ISPIT I. ROK	Ivan Gudelj



Prema dogovoru	svi	naknadno	1	naknadno	ZAVRŠNI ISPIT II. ROK	Ivan Gudelj
----------------	-----	----------	---	----------	-----------------------	-------------

### **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*.