

SCHEDA DELL' INSEGNAMENTO DI TOSSICOLOGIA E SAGGI E DOSAGGI FARMACOLOGICI

TOXICOLOGY AND PRECLINICAL EXPERIMENTAL PHARMACOLOGY

Corso di Studio
CHIMICA e TECNOLOGIA
FARMACEUTICHE

Insegnamento

LMcu

A.A. 2018/2019

Docente: _RAFFAELLA _SORRENTINO – Matr. Dispari

☎ _+39/081678437_

email: __rafsorre@unina.it__

Docente: _ROBERTA D'EMMANUELE VILLABIANCA - Pari
roberta.demmanueledivillabianca@unina.it

☎ _+39/081678457_

email:

SSD

CFU

Anno di corso (I, II , III)

Semestre (I , II e LMcu)

Insegnamenti propedeutici previsti: ____FARMACOLOGIA E FARMACOTERAPIA____

RISULTATI DI APPRENDIMENTO ATTESI

Conoscenza e capacità di comprensione (max 4 righe, Arial 9)
Lo studente acquisirà conoscenze in merito alle varie fasi della sperimentazione pre-clinica farmacologica. In particolare tali conoscenze riguarderanno: 1) le basi della statistica applicata alla biologia e le metodiche più utilizzate nella sperimentazione, 2) le leggi attualmente in vigore che regolamentano l'utilizzo di animali da esperimento; 3) i modelli sperimentali più adatti alla dimostrazione del meccanismo d'azione del farmaco in studio, in diversi ambiti terapeutici, 4) la tossicità d'organo a carico di xenobiotici di varia natura e presenti nell'ambiente. A seguito della parte pratica lo studente inoltre acquisirà la capacità di effettuare un esperimento in vitro atto ad individuare la potenza di un agonista o antagonista recettoriale mediante l'individuazione della EC ₅₀ e del pA ₂ .
Conoscenza e capacità di comprensione applicate (max 4 righe, Arial 9)
Lo studente sarà in grado di progettare uno studio sperimentale di tipo farmacologico pre-clinico atto a dimostrare l'efficacia, il meccanismo d'azione e gli eventuali effetti avversi della molecola oggetto di studio. Sarà in grado di a) scegliere il/i migliori modelli sperimentali atti allo scopo mediante ricerca bibliografica, b) elaborare i dati da un punto di vista statistico al fine di gettare le basi per il passo successivo e cioè per uno studio clinico. Inoltre sarà in grado di effettuare un'analisi critica sugli eventuali aspetti tossicologici.
Eventuali ulteriori risultati di apprendimento attesi, relativamente a:
• Autonomia di giudizio: Lo studente sarà in grado di poter giudicare la bontà di un lavoro scientifico, effettuando un'analisi critica nell'impostazione di un progetto, dei metodi utilizzati, dei risultati ottenuti ed analizzati statisticamente, della discussione e delle conclusioni alle quali arriva lo studio. • Abilità comunicative: Lo studente sarà ben consapevole dell'importanza della ricerca scientifica farmacologica e del ruolo che ha la ricerca pre-clinica nel selezionare le molecole più promettenti al fine di poter passare agli studi clinici e dunque al loro utilizzo nell'uomo. Sarà in grado di effettuare una EC₅₀ ed un pA₂ di un agonista ed antagonista, misurando ed analizzando statisticamente i dati ottenuti a seguito della frequenza del laboratorio didattico (parte integrante del corso). • Capacità di apprendimento: Le basi di questo corso conferiranno autonomia, maturità e capacità critica in ambito scientifico. Nello specifico tali capacità getteranno le basi per gli approfondimenti degli studi futuri atti anche ad evidenziare le personali propensioni/ attitudini al fine di capire in quale ambito orientarsi dal punto di vista lavorativo.

PROGRAMMA (in italiano, min 10, max 15 righe, Arial 9, raggruppando i contenuti al massimo in 10 argomenti)

Cenni di statistica (1CFU): Metodo di campionamento. Variabilità biologica e tipi di distribuzione. Dati parametrici e non parametrici. Limiti fiduciali. Confronto tra popolazioni: t di Student; analisi della varianza; χ^2 (chi quadro). Retta di regressione. Parte speciale (5CFU): La sperimentazione pre-clinica in vitro ed in vivo. Animali da laboratorio. Legislazione. Culture cellulari, cenni. Attività antipertensiva: preparati di muscolatura vasale e cardiaca. Iperensione genetica, doca salt, goldblat, coartazione dell'aorta, ipertensione surrenalica; ipertensione acuta renale. Ischemia e ripertensione cardiaca. Attività antiaggregante Metodo di Born, adesione piastrinica. Sopravvivenza delle piastrine marcate, metodo di Pinon, induzione del trombo rosso e bianco. Diabete di tipo I e II. Attività antinfiammatoria: polimorfonucleati dal sangue, macrofagi alveolari e peritoneali e loro utilizzo. Edema nella zampa, eritema, permeabilità vascolare, pleurite, infiammazione polmonare, sacca d'aria, granuloma. Reazione di Schwartzman, reazione di Arthus, artrite da adiuvante di Freund. Attività broncodilatatoria-antiasmatica: preparati in vitro, broncospasmo, pressione intratoracica. Attività antitussiva. Attività analgesica centrale e periferica, digiuno e ileo di cavia alla Trendelenburg. Tail clip, tail flick, piastra calda, immersione della coda, test della formalina, Writhing test, Randall-Selitto, legatura del nervo sciatico (dolore neuropatico). Tolleranza da oppioidi, depressione respiratoria nel coniglio. Attività gastrointestinale: salivazione, attività antiacida in vitro ed in vivo. Motilità gastrica ed intestinale in vitro ed in vivo. Ulcera gastrica: chimica, da farmaco, da stress, ulcera alla Shay. Attività ansiolitica. Test di Vogel, Geller-Seifter, inibizione dell'evitamento passivo, test di interazione sociale. Attività antidepressiva Inibizione dell'uptake della [3H] noradrenalina nel cervello di ratto, reversione alla reserpina, letalità alla yombina, modello di separazione (scimmia), test di Polsoit, killer rat. Attività antiepilettica: GABA-Uptake e release. Shock elettroconvulsivo, epilessia indotta da sostanze chimiche. Coordinazione motoria e neuromuscolare: Rotarod method, Vivo Grip Strength Meter. Tossicologia (4 CFU). Valutazione e caratterizzazione del rischio: ADI, VSD, NOAEL, SF, MTD. Tossicità locale e sistemica; acuta, subacuta e cronica. Tossicocinetica e tossicodinamica. Genotossicità, mutazioni genetiche, mutazioni cromosomiche. Cancerogenicità: composti DNA-reattivi ed epigenetici. Polimorfismi tossicologicamente rilevanti. Teratogenesi. Inquinanti ambientali ossidi, IPA, PCB, PCDD, metalli, composti chimici di uso agricolo, tossine di origine animale e vegetale, additivi alimentari.

SCHEDA DELL' INSEGNAMENTO DI TOSSICOLOGIA E SAGGI E DOSAGGI FARMACOLOGICI

TOXICOLOGY AND PRECLINICAL EXPERIMENTAL PHARMACOLOGY

Corso di Studio
CHIMICA e TECNOLOGIA
FARMACEUTICHE

Insegnamento

LMcu

A.A. 2018/2019

Specifici meccanismi di tossicità: benzene, benzopirene, acetilaminofluorene, tetraclorodibenzodiossina, tetracloruro di carbonio, cloroformio, cianuri, etanolo, metanolo, aflatossina B, dietilstilbestrolo, o di alcuni farmaci. Immunotossicità, ematotossicità, tossicità del sistema endocrino, tossicologia dello sviluppo e della riproduzione, tossicità epatica, nefrotossicità, neurotossicità, tossicità polmonare, cardiovascolare, cutanea e oculare.

CONTENTS (in English, min 10, max 15 lines, Arial 9)

Outline of statistics (1CFU): Populations. Sampling method: randomization. Biological variability. Parametrical and non-parametrical data. Confidence limits. Comparison between populations: Student t test; analysis of variance; χ^2 . Regression line: equation of the line, the correlation coefficient.

Experimental section (5CFU): The drug testing in vitro, ex vivo and in vivo: general rules for the implementation and evaluation of results. Laboratory animals. Legislation. Cell culture. Antihypertensive activity: vascular and cardiac muscle preparations, Langendorff preparation. Experimental models of hypertension, genetic, Doca salt, Goldblatt, coarctation of the aorta, adrenal hypertension. Ischemia and reperfusion infarct in heart. Anti-platelets activities: method of Born, platelet adhesion, survival of platelets labeled by radioactive, method of Pinon, induction of red and white thrombus. Models of diabetes type I and II. Anti-inflammatory activity: separation of polymorphonuclear cell, alveolar and peritoneal macrophages. Rat paw edema, erythema by UV rays, vascular permeability, pleurisy, pneumonia, air-pouch, granuloma, ear edema by croton oil, leukocyte adhesion in vivo, Schwartzman Reaction, Arthus reaction, Freund's adjuvant arthritis. Pulmonary Activity: lung strips, trachea rings and isolated and perfused lung, bronchospasm measurement, intra-thoracic pressure. Antitussive activity. Central and peripheral analgesic activity, jejunum and ileum by Trendelenburg, tail clip, tail flick, hot plate, tail-immersion test, formalin test, Writhing test, Randall-Selitto test, the sciatic nerve ligation (neuropathic pain). Tolerance to opioids, respiratory depression in rabbits. Gastrointestinal activity: salivary secretion, antacid activity in vitro and in vivo, gastric and intestinal motility in vitro and in vivo. Ulcer induced by chemical agents, by drugs and by stress, Shay ulcer method. Anxiolytic activity: test of Vogel, Geller-Seifter, inhibition of avoidance passive test, social interaction test. Rating catecholamine levels in plasma. Antidepressant activity: inhibition of [3H] norepinephrine uptake in the rat brain, reversion test by reserpine, lethality test to yohimbine, separation model (monkey), Polso test, killer rat test. Antiepileptic active: GABA-uptake and GABA-release, in vivo electroconvulsive shock, epilepsy induced by chemicals. Evaluation of motor coordination and neuromuscular activity: Rotarod method, Live Grip Strength Meter.

Toxicology (4CFU): Assessment and risk characterization: ADI, NOAEL, SF, MTD. Local and systemic toxicity, acute, subacute and chronic. Toxicokinetic and toxicodynamic. Geno-toxicity hints: genetic mutations, chromosomal mutations. Carcinogenicity: DNA-reactive and epigenetic tumor suppressor genes. Genetic mutations. Polymorphisms: toxicologically relevant examples. Teratogenicity. Environmental pollutants oxides, IPA; PCB, PCDD, metals, chemicals for agricultural use, toxins of animal and plant origin. Mechanism of action of some molecules (or drugs) potentially toxic: TCDD, benzene, benzopyrene, acetilaminofluorene, carbon tetrachloride, chloroform, cyanides, ethanol, methanol, aflatoxin B diethylstilbestrol, acetaminophen. Immuno-toxicity, hematic-toxicity, endocrine toxicity, developmental toxicity and reproductive, liver toxicity, nephro-toxicity, neurotoxicity, pulmonary toxicity, cardiovascular, skin and eye.

MATERIALE DIDATTICO (max 4 righe, Arial 9)

La parte teorica viene svolta in aula mediante l'ausilio di diapositive (scaricabili sul sito docenti www.docenti.unina.it) e la proiezione di video dimostrativi sui modelli sperimentali. Al termine del laboratorio didattico gli studenti avranno i propri tracciati da analizzare e misurare e ricavare EC₅₀ e pA₂.

Testi consigliati:

Luigi Cavalli Sforza. Analisi statistica per medici e biologi- Serie di biologia e medicina. BORINNGHIERI.

Dolara P., Franconi F., Mugelli A.: Farmacologia e tossicologia sperimentale. Pitagora Editrice Bologna.

Dale M.M., Foreman J.C.: Manuale di immunofarmacologia. Centro Scientifico Editore.

Tossicologia. Galli, Corsini, Marinovich. (PICCIN, III edizione)

Casarett & Doull Casa Editrice Ambrosiana EDIZIONE ITALIANA A CURA DI PATRIZIA HRELIA E GIORGIO CANTELLI FORTI

Biblioteca virtuale <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

Testo utile da consultare

H. G. Vogel- W. H. Vogel : Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays. Springer Verlag

MODALITA' DI ESAME

L'esame si articola in prova	Scritta e orale	X	Solo scritta		Solo orale	
Altro, specificare						
In caso di prova scritta i quesiti sono (*)	A risposta multipla	X	A risposta libera		Esercizi numerici	

(*) E' possibile rispondere a più opzioni