

DIPARTIMENTO FARMACIA
CORSO DI LAUREA TOSSICOLOGIA CHIMICA E AMBIENTALE
DOCENTE prof.ssa RAFFAELLA SORRENTINO

INSEGNAMENTO BIOTOSSICOLOGIA

Tipologia di insegnamento caratterizzante

Crediti formativi (CFU) 9

Settore Scientifico disciplinare (SSD) BIO-14

Posizionamento nel calendario didattico I semestre del 2° anno

Prerequisiti Nozioni acquisite con lo studio dell'anatomia, biologia e fisiologia

Propedeuticità nessuna

Commissione d'esame:

Prof.ssa Raffaella SORRENTINO (Presidente); Prof.ssa Roberta d'Emmanuele di Villa Bianca, Dr Emma Mitidieri (Componenti)

OBIETTIVI FORMATIVI

L'insegnamento ha lo scopo di fornire i principi fondamentali atti a valutare la pericolosità per la salute umana delle principali classi di tossici naturali o di sintesi, di progettare e sviluppare uno studio tossicologico, attraverso la conoscenza sia della normativa vigente che delle metodiche più comuni attualmente utilizzate nella sperimentazione. In particolare ha lo scopo di fornire le conoscenze scientifiche che permettano l'impostazione di uno studio sperimentale al fine di identificare l'eventuale effetto tossico e quindi la valutazione del rischio associato all'utilizzo/esposizione di sostanze potenzialmente tossiche.

PROGRAMMA DEL CORSO

Tossicologia generale Definizioni e scopo della tossicologia. Enti ed Agenzie di riferimento per aspetti etico-legislativi.

Tossicocinetica e tossicodinamica. Effetto tossico funzione della concentrazione che raggiunge il target ed il tempo di permanenza. Specifico ruolo dei canali trasportatori: ATP-binding cassette (ABC), le multi drug resistance (MDR), localizzazione e ruolo nei meccanismi di tossicità. Captazione cellulare selettiva. Specifici aspetti legati in particolare alle risposte individuali allo xenobiotico: concetto di resistenza e di ipersensibilità individuale. Tolleranza tossicologica e alcuni esempi di tessuto "deposito": adiposo, osseo, proteine plasmatiche. Specifici aspetti sull'eliminazione dei composti potenzialmente tossici.

Tipi di tossicità: locale e sistemica; acuta, subacuta e cronica e tardiva. Ruolo dell'immunotossicità nella risposta ad un agente tossico. I più comuni effetti tossici: citotossicità e ruolo dei sistemi regolatori la concentrazione di calcio intracellulare; danno ossidativo e valutazioni di parametri ematici; apoptosi e necrosi; composti DNA-reattivi, composti epigenetici; il processo cancerogenico e la correlazione con l'esposizione agli agenti tossici. International Agency for Research on Cancer

(IARC) e classificazione delle sostanze cancerogene, consultazione del sito e recupero monografie pubblicate.

Ruolo di alcuni enzimi metabolici nel processo di attivazione delle molecole potenzialmente tossiche: Citocromo P450, prostagladina endoperossido sintetasi, aldeide deidrogenasi, epossido idrolasi, il sistema del glutatione, la rodanasi. Esempi di attivazione tossicologica di alcuni agenti tossici da parte dei sistemi enzimatici (esempi: benzene, tetracloruro di carbonio, idrocarburi aromatici policiclici (IPA); Policlorobifenili (PCB) e diossine policlorurate (PCDD), tetracloruro di carbonio, cloroformio, cianuri, etanolo, metanolo, aflatossina B.

Ruolo del polimorfismo ai fini di una più corretta valutazione del rischio a manifestare una determinato effetto tossico; esempi N-Acetil transferasi, Citocromo P450, Glucosio 6-fosfato deidrogenasi, α -1antiproteasi, metallothioneine, glutatione-S-transferasi, DNA metiltransferasi.

Valutazione e caratterizzazione del rischio: Dose soglia, NOAEL (No Observed Adverse Effect Level), LOAEL (low Observed Adverse Effect Level), Dose Giornaliera Ammissibile (ADI), SF (Safety Farctor), Massima Dose Tollerabile (MTD), DML (Dose Minima Letale), Dose letale 50 (DL50), DNEL (Derived No Effect Level), PNEC (Predicted No Effect).

La ricerca sperimentale in tossicologia, principi di base: Studi sperimentali ed epidemiologici. Valutazione dell'effetto tossico: approcci in vitro, ex-vivo ed in vivo: vantaggi e svantaggi. La sperimentazione in vivo: approcci e legislazione. Tipologie di stabulario e condizioni ambientali secondo quanto riportato nelle leggi vigenti. Leggi che regolamentano l'utilizzo degli animali nella sperimentazione animale (DL 26/2014), importanza dei metodi alternativi validati e sostitutivi. Principi di base per progettare uno studio sperimentale che prevede l'utilizzo dell'animale da esperimento. Principi generali per condurre una ricerca tossicologica dal modello in vivo a quello in vitro vantaggi e svantaggi di uno e dell'altro.

Le specie animali più utilizzate: manipolazione e somministrazioni (ausilio di supporti audiovisivi). L'utilizzo dell'uomo nella sperimentazione pre-clinica.

Il ruolo della ricerca tossicologica finalizzata all'autorizzazione per la commercializzazione di una sostanza chimica nel Regolamento REACH. Specifica analisi della legge in merito agli studi tossicologici richiesti. Importanza nell'ottenere l'approvazione di metodi alternativi all'utilizzo dell'animale. Il Chemical Safety Report con particolare riguardo alla relazione della parte tossicologica. L'OCSE (Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico), linee guida per la valutazione degli effetti tossici: le "Test Guideline" (TG). Numerosità dei gruppi da utilizzare e probabilità di osservare un effetto tossico pur se raro. Approccio sperimentale e principali valutazioni sulla funzionalità di organo mediante misurazione di parametri in vivo. Importanza del controllo periodico interno della procedura sperimentale in laboratorio GLP, significato dello studio pilota e del gruppo sentinella e satellite.

Trattazione di alcune specifiche TG: Valutazione dei principali effetti tossici richiesti dalla normativa REACH in base alle TG.

Tossicocinetica in vitro ed in vivo (TG 417). Assorbimento cutaneo in vitro (TG 428) ed in vivo (TG 427). Corrosione-Irritazione: classificazione e valutazione in vitro (TG 431) ed in vivo (TG 404; test pilota e di conferma); Corrosione-Irritazione oculare in vitro TG 437 ed in vivo (TG 405). Sensibilizzazione locale cutanea in vivo (TG 406). Tossicità sistemica acuta, dose singola, dermica TG 402; per os TG 423, TG 420, TG 425, per inalazione TG 436. Tossicità sistemica per dosi ripetute sub-acuta, sub cronica e cronica; tossicità cronica TG 452. Mutagenesi Test di Ames (TG 471). Test di letalità dominante in vitro (TG 473) ed in vivo (TG 478). Genotossicità in vivo (TG 475), Test dei micronuclei in vivo (TG 474), Comet assay (TG 489). Cancerogenesi in vivo (TG 451), test combinato di tossicità cronica e cancerogenesi (TG 453). Tossicità della riproduzione e sviluppo: tossicità maschile (TG 483), tossicità sulla riproduzione e sviluppo (TG 421). Tossicità sullo sviluppo di neurotossicità (TG 426).

Esempi di test per valutare alterazioni motorie, alterazioni della memoria e apprendimento, alterazioni sensoriali (in particolare la nocicezione).

Ausilio di supporti audiovisivi (sito Jove) con relativa discussione.

Tossicità d'organo Meccanismo d'azione di alcuni agenti chimici e relativi indicatori di valutazione in specifiche tossicità: ematotossicità, tossicità epatica, tossicità polmonare, nefrotossicità, tossicità del sistema endocrino, tossicologia dello sviluppo e della riproduzione, neurotossicità.

TESTI E MATERIALE DIDATTICO CONSIGLIATO

Tossicologia. III edizione, Galli Corsini Marinovich

TG scaricate dal sito OECD

<http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/oecdguidelinesforthetestingofchemicals.htm>

Materiale didattico mostrato durante il corso

METODI DIDATTICI/ORGANIZZAZIONE DELL'INSEGNAMENTO

Lezioni Frontali, Dimostrazioni audiovisive, Esercitazioni in aula informatica

MODALITÀ DI VALUTAZIONE DELL'APPRENDIMENTO

La prova d'esame consiste in un colloquio orale.

Il voto finale d'esame è espresso in trentesimi da 18/30 a 30/30 e lode e tiene conto:

della valutazione delle conoscenze acquisite inerenti a) i fattori che influenzano l'effetto tossico in relazione alla tipologia di esposizione e alla sua durata; b) le metodologie atte a dimostrare uno specifico effetto tossico; c) l'identificazione dell'effetto tossico della sostanza in studio e la valutazione del rischio per l'uomo.

L'attribuzione del voto avviene secondo i criteri riportati in Tabella:

Voto	Descrittori
< 18 <i>insufficiente</i>	<i>Conoscenze frammentarie e superficiali dei contenuti, errori nell'applicare i concetti, esposizione carente</i>
18 - 20	<i>Conoscenze dei contenuti sufficienti ma generali, esposizione semplice, incertezze nell'applicazione di concetti teorici</i>
21 - 23	<i>Conoscenze dei contenuti appropriate ma non approfondite, capacità di applicare i concetti teorici, capacità di presentare i contenuti in modo semplice</i>
24 - 25	<i>Conoscenze dei contenuti appropriate ed ampie, discreta capacità di applicazione delle conoscenze, capacità di presentare i contenuti in modo articolato.</i>
26 - 27	<i>Conoscenze dei contenuti precise e complete, buona capacità di applicare le conoscenze, capacità di analisi, esposizione chiara e corretta</i>
28 - 29	<i>Conoscenze dei contenuti ampie, complete ed approfondite, buona applicazione dei contenuti, buona capacità di analisi e di sintesi, esposizione sicura e corretta,</i>
30 30 e lode	<i>Conoscenze dei contenuti molto ampie, complete ed approfondite, capacità ben consolidata di applicare i contenuti, ottima capacità di analisi, di sintesi e di collegamenti interdisciplinari, padronanza di esposizione</i>