

## SCHEDA DOCENTEPROGRAMMA-A.A.2017-2018

**PROGRAMMADELL'INSEGNAMENTO DI "Metodologie Farmacologiche e Tossicologiche Applicate" modulo di Farmacologia e Tossicologia"**

**CORSODI STUDIO: L T Biotecnologie**

**NOMERODICREDITI:5**

**SEMESTRE:2°**

**DOCENTE(COGNOME E NOME):CESARE PATRIZIA**

**ORARIODIRICEVIMENTO:Venerdì 11.00-14.00;** dal Lunedì al Giovedì previo appuntamento da fissare anche via mail

**SEDEDIRICEVIMENTO:Studio docente (MESVA, stanzan°317, 2° piano Coppito1)**

**N. TELEFONO:0862433278**

**E-MAIL:patrizia.cesare@univaq.it**

1	<b>Obiettivi del Corso</b>	<p>Il Corso si propone di illustrare le varie fasi dello sviluppo del farmaco: dall'individuazione del bersaglio biologico all'immissione in commercio.</p> <p>Verranno illustrate inoltre le varie fasi della "Caratterizzazione del rischio" con il protocollo tossicologico necessario per l'identificazione del pericolo da xenobiotici.</p> <p>Saranno prese in considerazione anche le azioni farmacologiche ed il meccanismo d'azione dei farmaci di origine biotecnologica attualmente disponibili.</p>
2	<b>Contenuti del corso e gli esiti di apprendimento</b>	<p><b>Farmacocinetica:</b> ADME; AUC. Parametri farmacocinetici: biodisponibilità, volume apparente di distribuzione, emivita, concentrazione massima, clearance.</p> <p><b>Studio del binding recettoriale.</b></p> <p><b>Variate risposte a farmaci:</b> tolleranza, tachifilassi, idiosincrasia, allergia, farmacogenomica, interazioni tra farmaci.</p> <p><b>Scoperta e sviluppo del farmaco</b></p> <p>Identificazione del bersaglio: proteomica, genomica, studio del chinoma, associazione genica; genetica forward e reverse, validazione del target. Scoperta dell'HIT: screening, approccio razionale, serendipity. HTS e chimica combinatoriale, librerie primarie e focalizzate. Sviluppo di ACE inibitori come esempio.</p>

Dall'Hits al Lead: regola di Lipinsky, SAR e QSAR, ottimizzazione del composto guida.

Sviluppo preclinico e clinico: modelli animali, valutazione tossicologica, fase I, II, III; end point primari, secondari e surrogati; potenza e significatività di uno studio clinico; randomizzazione e cecità.

Farmacovigilanza: effetti avversi di tipo A, B, C.

### **Modelli di malattie**

Modelli per lo studio di antineoplastici: fibre cave, xenotrapianti, mutagenesi chimica, animali transgenici.

Modelli transgenici condizionali, ricombinasi CRE lox. Modelli di ischemia cardiaca e cerebrale, modelli di Alzheimer e Parkinson.

### **Caratterizzazione del rischio**

Identificazione del pericolo: protocollo tossicologico.

Tossicocinetica, tossicità acuta, genotossicità (test di genotossicità in vivo ed in vitro).

Caratterizzazione del pericolo: NOAEL ADI.

Valutazione dell'esposizione umana.

Test alternativi: TER, Episkin, test di irritazione oculare.

### **Saggi di controllo o di sicurezza.**

Saggi di contaminazione virale: effetti citopatici, test di emoagglutinazione e di emoadsorbimento.

Saggio dei pirogeni: Test dei pirogeni in coniglio, saggio del lisato di amebociti di limulo (LAL). Rilascio di citochine proinfiammatorie da cellule di sangue intero umane in coltura. Test per la valutazione di farmaci antiinfiammatori.

### **Modelli di infiammazione**

Modelli di infiammazione acuta: eritema e ipertermia da raggi ultravioletti, edema da carragenina.

Modelli di infiammazione cronica: cotton-pellet, granuloma, artrite da adiuvante di Freund.

Metodi di valutazione dell'analgesia, metodi in vitro per la valutazione degli antiinfiammatori.

Dosaggi Immunochimici: RIA, EIA, ELISA.

### **Biofarmaci**

**Proteine ricombinanti.** rTPA, (panoramica sugli antitrombotici) DNAsi, ormone della crescita, citochine, interferoni, fattori stimolanti le colonie. Anticorpi monoclonali: produzione (ibridomi e terreni selettivi) e loro utilizzo; OKT3, Daclizumab, Rituzimab, Alentuzumab, Abcximab, Anticorpi chimerici ed umanizzati; bi e trispecifici. Anti TNFalfa: Etanercept, Infliximab.

**ODN:** antisenso, antigene, aptameri, decoy, siRNA.

**Terapia genica:** Strategie di terapia genica, vettori virali e non virali. Terapia genica nel cancro: oncosoppressori ed oncogeni, geni di suicidio, immunoterapia, controllo dell'angiogenesi.

Terapia genica contro HIV.

### **Principi di chemioterapia antimicrobica ed antineoplastica.**

Farmacoresistenza. Antibiogramma, CMI, CMB.

Antimetaboliti, inibitori del turnover dei folati, agenti alchilanti e derivati del platino, inibitori delle topoisomerasi, veleni del fuso, antibiotici antitumorali.

		<p>Inibitori della sintesi del peptidoglicano della parete batterica, inibitori della sintesi proteica, inibitori della sintesi degli acidi nucleici e antifolici.</p> <p><b>Chemioterapia antivirale:</b> Farmaci anti Herpes virus, farmaci anti HIV, farmaci anti virus influenzali.</p> <p><b>Al termine del corso lo studente dovrà aver appreso:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- i concetti fondamentali di scoperta e sviluppo di un farmaco e le varie fasi di sviluppo.</li> <li>- le principali metodologie farmacologiche e tossicologiche utilizzate per la sperimentazione di farmaci e per la valutazione della loro tossicità.</li> <li>- i modelli sperimentali con i quali ci si confronta quando si effettuano i test di tossicità di farmaci e di altre sostanze tossiche.</li> <li>- i meccanismi cellulari e molecolari che sono alla base delle variate risposte farmacologiche e terapeutiche e gli aspetti basilari della Farmacogenomica.</li> <li>- le azioni farmacologiche ed il meccanismo d'azione dei farmaci di origine biotecnologica attualmente disponibili.</li> <li>- i principi di chemioterapia antimicrobica, antineoplastica e antivirale.</li> </ul>
3	<b>Conoscenze di base richieste e attività di apprendimento</b>	Lo studente dovrebbe avere acquisito conoscenze di biochimica, biologia cellulare e fisiologia.
4	<b>Metodi e criteri di valutazione e verifica</b>	<p>L'esame di profitto si svolge in forma orale e verte su quattro domande.</p> <p>La valutazione si basa sulla verifica della preparazione dello studente circa: 1) il contenuto della risposta relativamente all'argomento richiesto, 2) la capacità di collegare argomenti svolti nel programma ed inerenti alla domanda richiesta.</p>
5	<b>Materiale Didattico</b>	<p>Lezioni frontali in italiano tramite diapositive.</p> <p>Tutti gli argomenti trattati in aula sono argomento di esame pertanto per la preparazione dell'esame è necessario l'uso degli appunti.</p> <p>I testi di riferimento sono:</p> <p>“Compendio di Biotecnologie Farmaceutiche” M. L. Calabrò. Edises.</p> <p>“Farmacologia generale e molecolare” F. Clementi G. Fumagalli. UTET 4° edizione.</p> <p>“Principi di Farmacologia” D.E. Golan, A.H. Tashjian, E.J. Armstrong, J.M. Galanter, A.W. Armstrong, R.A. Arnaout, H.S. Rose. Casa Editrice Ambrosiana.</p> <p>“Tossicologia” C.L. Galli, E. Corsini, M. Marinovich. Piccin.</p>

