



Unidade: ICS		Departamento: Biointeração	
		Programa de Pós-graduação em Imunologia	
COMPONENTE CURRICULAR			
CÓDIGO		NOME	
ICSxxxx		TÓPICOS ESPECIAIS EM IMUNOLOGIA: TOXINOLOGIA BÁSICA e APLICADA: BIOTECNOLOGIAS DE TOXINAS ÚTEIS À SAÚDE HUMANA E ANIMAL	

CARGA HORÁRIA				MÓDULO			CURSO(S)	ANO VIGENTE
T	P	E	TOTAL	T	P	E		
34				10			Mestrado e Doutorado	2022
Pré-Requisito: NÃO				Natureza OP		CRÉDITAÇÃO 02		Módulos de Alunos 10

EMENTA

O Curso de Toxinologia Básica e Aplicada visa a formação e a qualificação de recursos humanos para o aprimoramento Científico, Tecnológico e Inovador na área de Toxinologia, tanto na pesquisa, extensão quanto no ensino e na comunicação/divulgação, agregando as diferentes áreas multidisciplinares e transversais de atuação em Biotecnologia, Bioeconomia, Imunologia, Fisiopatologia, Proteômica, Genômica, Biologia Molecular, Bioquímica, Toxicologia, Biologia Estrutural, Epidemiologia, Clínica, Diagnóstico e Terapêutica dos Envenenamentos e/ou Intoxicações, além das aplicações tecnológicas das toxinas animais, vegetais e microbianas na Saúde.

Conceitos de divulgação científica para diferentes públicos. Conhecer diferentes estratégias de divulgação científica e suas formas de organização e execução. Desenvolver a prática de planejamento e execução de atividades de difusão científica. Interdisciplinaridade na divulgação científica. Interação entre ciência e arte.

OBJETIVOS

- Expansão dos conhecimentos teórico-técnicos na área da Toxinologia básica e aplicada, incluindo os envenenamentos e/ou intoxicações, a soroterapia, tratamentos alternativos, diagnóstico, aplicações tecnológicas e bioeconomia.
- Envolvimento direto em Gestão Compartilhada de 17 PPGs, sendo 16 programas no Brasil e 1 da Argentina para ofertar um Curso de Curta Duração à Distância/online anualmente.
- Divulgação e popularização da Toxinologia em ações contínuas nas Escolas (Ciência nas Escolas) e sociedade (SNCT) dos municípios onde as IES/ICTs participantes estão sediadas e entornos loco-regionais.

JUSTIFICATIVA DA PROPOSTA

O Curso de Toxinologia Básica e Aplicada: Biotecnologia de Toxinas Úteis à Saúde deverá ser realizado em formato de Gestão Compartilhada em 2022, de caráter anual, através da colaboração de pesquisadores da área de Toxinologia de 12 instituições IES/ICTs nacionais (Fiocruz Rondônia, Fiocruz Ceará, FUNED, FMT-AM, UCDB, UEA, UEFS, UFBA, UFPB, UFU, UNESP e UNIR), seus respectivos PPGs e, 5 instituições internacionais (Argentina, Uruguai, Peru, Paraguai e Chile). O curso irá congrega a participação interdisciplinar dos 17 Programas de Pós-graduação Stricto Sensu envolvidos (16 PPGs no Brasil e 1 PPG Argentina), que

atualmente, contam com mais 33 Docentes Orientadores (Permanentes e Colaboradores) e cerca de 150 estudantes matriculados, sendo 80 mestrandos e 70 doutorandos, diretamente envolvidos nas diferentes Linhas de Pesquisa em Toxinologia dos diferentes Grupos de Pesquisa/DGP/CNPq que integram a proposta. Ademais, ainda poderemos ter a participação de pesquisadores egressos e profissionais relacionados assim como estudantes de graduação e alunos de iniciação científica e/ou tecnológica do Brasil, da Argentina e do Uruguai, além dos demais países participantes.

Os grupos de pesquisa e pós-graduação envolvidos nessa proposta estão comprometidos na ideia de promover a maior qualificação de seus discentes e docentes, bem como desenvolver projetos de pesquisa científica de alto nível utilizando a temática comum da Linha de Pesquisa em Toxinologia Básica e Aplicada. Ainda, a realização do curso visa integrar as regiões mais carentes de massa crítica de alta qualificação para que possam contribuir para o desenvolvimento de CT&I nos respectivos estados e no Brasil.

O tema a ser abordado, Toxinologia, tem extrema relevância e se enquadra nas prioridades estabelecidas pelo Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI) - PORTARIA Nº 1.122, DE 19 DE MARÇO DE 2020, no que se refere a projetos de pesquisa, de desenvolvimento de tecnologias e inovações (período 2020 a 2023): áreas de Tecnologias, no que se refere aos itens II - Habilitadoras; IV - para Desenvolvimento Sustentável; e V - para Qualidade de Vida. O curso encontra-se alinhado com os setores de Biotecnologia (área de tecnologia Habilitadora), Bioeconomia (área de tecnologias para o Desenvolvimento Sustentável) e Saúde (área de tecnologias para a Qualidade de Vida). Neste contexto, cabe ressaltar o crescimento de estudo da biodiversidade, bioprospecção, biotecnologia e bioeconomia com ênfase nas toxinas e seus inibidores, que cresceu de forma significativa nas últimas décadas. O conhecimento tradicional acerca de seu uso medicinal, suas potencialidades tornaram-se objetos de muitas pesquisas científicas. Nos últimos anos, intensificou-se a busca por novos agentes terapêuticos a partir de fontes naturais, como microrganismos, algas, plantas, venenos de anuros, escorpiões, aranhas, vespas, abelhas e serpentes, que constituíssem uma importante alternativa de tratamento contra as inúmeras doenças infecciosas, emergentes ou não, que afligem a sociedade. Dentre estas, os venenos/peçonhas de animais vêm mostrando promissoras atividades microbidas sobre diferentes patógenos, como bactérias, fungos, vírus e protozoários. Entretanto, o impacto das pesquisas sobre as aplicações biotecnológicas de toxinas com potencial terapêutico e as medidas para tratamentos alternativos e/ou acurácia de diagnóstico do tipo de envenenamento e/ou intoxicação ainda são limitados. Desta forma, a presente proposta pretende ampliar os conhecimentos e a formação de recursos humanos qualificados em Toxinologia e Biotecnologia, além de contribuir para o intercâmbio e aprimoramento técnico-científico de pesquisadores nesta área, tanto do Brasil quanto no mundo.

CONTEÚDOS

TEMÁTICAS GERAIS (Toxinologia Animal, Vegetal e Microbiológica)

1. História da Toxinologia no Brasil e no Mundo (10 horas/aula)
2. Epidemiologia e Aspectos Clínicos do Envenenamento e/ou Intoxicação (10 horas/aula)
3. Bioquímica, Imunofarmacologia, Biologia Molecular e Estrutural de Toxinas (10 horas/aula)
4. Diagnóstico e Terapêutica empregados na Toxinologia (10 horas/aula)
5. Bioeconomia & Bionegócios envolvendo Toxinas e Inibidores (10 horas/aula)
6. Aventuras & Desventuras na Jornada Científica Brasil-Argentina de Pesquisa em Toxinas (10 horas/aula)

CARGA HORÁRIA

O curso terá 60 horas (100% TEÓRICO em ambiente remoto), sendo 2 semanas de segunda à sexta-feira das 14h15 às 20h15 horário de Brasília. Embora a carga horária exceda a carga horária da disciplina, sugerimos que o excedente seja considerado como atividade complementar, uma vez que a proposta também apresenta caráter de curso de extensão.

NÚMERO DE VAGAS e DATA

Serão oferecidas um total de 320 vagas, sendo 200 inscritos via Campus Virtual FIOCRUZ (sendo: 100 para brasileiros, 60 para argentinos, 20 para uruguaios, 8 para paraguaios, 8 colombianos e 4 para outro país latino-americano) e 120 alunos matriculados nos PPGs (sendo: 72 para brasileiros e 48 para argentinos). As inscrições serão realizadas pelo CAMPUS VIRTUAL DA FIOCRUZ (<https://campusvirtual.fiocruz.br/portal/?q=node/60292>), com Certificado emitido pela mesma.

Para o Programa de Pós-graduação em Imunologia (PPGIM) ofereceremos 10 vagas.

Período de realização: 16 a 27 de maio de 2022.

METODOLOGIA / AVALIAÇÃO

- Palestras-Aulas de Pesquisadores Nacionais e Internacionais (50 minutos)
- Mesas Redondas (20-25 minutos por participante)
- Apresentações e Discussões de Projetos de Pesquisa em Toxinas (alunos matriculados no PPGs, 5-10 minutos por participante)
- Apresentações de Trabalhos: Explique seu trabalho à Sociedade na linha Toxinológica
- Vídeos educativos e de popularização da Ciência (de até 3 minutos)
- Painéis científicos virtuais (para visitação em modelo remoto)
- História do Prêmio de Toxinologia 2ª edição – “Prof. Dr. Carlos Ribeiro Diniz” - Palestra: Vida e obra do Professor Carlos Ribeiro Diniz.

VERIFICAÇÕES DA APRENDIZAGEM

- Frequência
- Apresentações de Trabalhos: Explique seu trabalho à Sociedade na linha Toxinológica
- Elaboração de vídeos educativos e de popularização da Ciência (de até 3 minutos) e/ou painéis científicos virtuais (para visitação em modelo remoto).

BIBLIOGRAFIA

- Artigos relacionados aos temas.
- Animais peçonhentos no Brasil: Biologia, clínica e terapêutica dos acidentes. Cardoso et al., São Paulo, Sarvier, 2003, 1ª. Ed
- Métodos em Toxinologia: Toxinas de serpentes. Selistre-de-Araujo, H. S. (Org.); Souza, D. H. F. (Org.) 1. ed. São Carlos: EDUFSCar, 2007. 1. 258p.
- Animal Toxins: State of the art. Ed. UFMG, 2009. 750p

- Snake Venoms. Ed. Chen-Yuan Lee, Springer-Verlag - New York.
- Handbook of Venoms and Toxins of Reptiles. Stephen P Mackessy (Org), 2ª ed. CRC Press, 2021, 662p

CONTEÚDO PROGRAMÁTICO PREVISTO

1º DIA

14h00 - Abertura: Boas Vindas e Apresentação do Curso. Mediadores: Coordenadores da Gestão Compartilhada. Bioquímica, Imunofarmacologia, Biologia Molecular e Estrutural de Toxinas.

14h45 – Palestrante 01 - Dra. Laura Leiva, UNNE, Argentina.

15h45 – Palestrante 02 - Dr. Félix URRÁ, Universidad de Chile.

16h45 – Palestrante 03 - Dr. Dan Vivas RUIZ, Universidad Mayor de San Marcos, Peru.

INTERVALO (10 min)

18h00 – 20h30: Mesa Redonda – PPGs e suas interações pela Linha de Pesquisa em Toxinas. Mediadores: Dra. Laura Leiva (ARGENTINA), Dra. Juliana Zuliani (FIOCRUZ/UNIR) e Dr. Andreimar Soares (FIOCRUZ) Coordenadores e/ou Docentes dos PPGs envolvidos: BRASIL: PPG em Biologia Experimental (PGBIOEXP) / UNIR; PPG Doutorado em Biodiversidade e Biotecnologia da Amazônia Legal / BIONORTE; PPG em Ciências da Saúde da Amazônia Ocidental (PGMECS) / UFAC; PPG em Biologia Parasitária (PGBP) / IOC/FIOCRUZ; PPG em Ciências Farmacêuticas (PGCF) / UFC; PPG em Biotecnologia (PGBIOTEC) / FUNED; PPG em Biotecnologia (PGBIOTEC) / UCDB; PPG em Medicina Tropical (PGMT) / UEA/ FMT; PPG em Ciências Farmacêuticas (PGCF) / UEFS; PPG em Imunologia (PPGIIm) / UFBA; PPG em Ciências Biológicas: Fisiologia e Farmacologia (PGFISFAR) / UFMG; PPG em Biologia Celular e Molecular (PGBCM) / UFPB; PPG em Genética e Bioquímica (PGBB) / UFU; PPG em Biologia Geral e Aplicada (PGBGA) / UNESP; PPG em Ciências Biológicas – Genética (PGCB) / UNESP; PPG em Doenças Tropicais (PGDT) / UNESP. ARGENTINA: Posgrado em nível Doctorado en Química, Universidad Nacional del Nordeste. Corrientes, Argentina.

2º DIA

Toxinologia Básica & Aplicada. Mediadores: Dr. Luciano Fusco (ARGENTINA), Dra. Claudia Carolina Gay (ARGENTINA), Dra. Lucilene Delazari (UNESP) e Dr. Ludovico Migliolo (UCDB)

14h00 – 17h50 Mesa Redonda – Jovens Pesquisadores (JP) na Toxinologia. INTERVALO (10 min)

18h10 – 20h30: Apresentação de Trabalhos e/ou Projetos Alunos CBAB e PPGs. 5 a 10 minutos para cada Projeto de Pesquisa depende da quantidade de alunos regularmente matriculados.

3º DIA

Bioquímica, Imunofarmacologia, Biologia Molecular e Estrutural de Toxinas.

14h15 – Palestrante 04 – Dra. Mariana S. Castro, UnB.

15h15 – Palestrante 05 – Dra. Suely Gomes de Figueiredo, UFES.

16h15 – Palestrante 06 – Dra. Laura Leiva, ARGENTINA

INTERVALO (10 min)

17h00 - Mesa Redonda Palestrantes (MRP) – Toxinologia das Abelhas. Mediadores: Dra. Lucilene Delazari e Dr. Marcos Fontes (UNESP)

17h15 – MRP 01 - Dr. Andriago Monroe (EuroPharma, Indaiatuba, SP): Quem são e qual a importância das abelhas de mel na agricultura brasileira.

17h45 – MRP 02 - Dr. Ricardo Orsi (UNESP, Botucatu): História dos acidentes apícolas x o comportamento defensivo das abelhas de mel.

18h15 – MRP 03 - Dr. Mário Sérgio Palma (UNESP, Rio Claro, SP): Constituição dos venenos de abelhas x ferramentas analíticas.

18h45 – MRP 04 - Dr. Daisson José Trevisol (Centro de Pesquisas Clínicas do Hospital Nossa Senhora da Conceição, Tubarão, SC): O acolhimento da equipe clínica nos acidentes apícolas.

19h15 – MRP 06 - Dr. Rui Seabra Ferreira Jr (CEVAP, UNESP, Botucatu, SP) - O desenvolvimento de um soro contra acidentes de abelha: o futuro chegou!

19h45 – MRP 05 - Dra. Lucilene Delazari dos Santos (UNESP, Botucatu, SP) - Aplicações biotecnológicas no

desenvolvimento de um produto/processo no prognóstico do acidente apílico.

INTERVALO (10 min)

Discussões abertas.

4º DIA

Bioquímica, Imunofarmacologia, Biologia Molecular e Estrutural de Toxinas de Escorpiões. Mediadores: Dra. Laura Leiva (ARGENTINA), Dra. Ilka Biondi (UEFS) e Dra. Renata Rodrigues (UFU)

14h10 – Palestrante 07 - Dr. Adolfo Borges Strauss, Universidade Central da Venezuela. Diversidade Filogenética e Toxicológica dos escorpiões do gênero *Tityus* na América Tropical.

15h10 – Palestrante 08 - Dr. Claudio Maurício Vieira de Souza, Instituto Vital Brazil. O escorpionismo no Brasil como modelo para estudos de Saúde Única.

16h10 – Palestrante 09 – Dra. Eliane Candiani Arantes, FCFRP/USP. Toxinas de escorpião e suas aplicações farmacológicas.

INTERVALO (10 min)

17h30 – 20h30: Apresentação de Trabalhos e/ou Projetos dos alunos CBAB e PPGs. 5 a 10 minutos para cada Projeto de Pesquisa depende da quantidade de alunos regularmente matriculados.

5º DIA

Bioeconomia & Bionegócios envolvendo Toxinas e inibidores. Mediadores: Dr. Eduardo Beltrame (URUGUAI), Dr. Octávio Franco (UCDB), Dra. Márcia Borges (FUNED) e Dra. Luciana Oliveira (FUNED).

14h10 – Palestrante 10 - Dr. Maria Elena de Lima Perez-Garcia, Santa Casa de Belo Horizonte: Instituto de Ensino e Pesquisa, Belo Horizonte-MG. Peptídeos de aranha usados como modelos para o desenvolvimento de novas drogas para o tratamento da disfunção erétil e glaucoma.

15h10 – Palestrante 11 - Dr. Julio César Moreira Brito, Serviço de Recursos Vegetais e Opoterápicos, Diretoria de Pesquisa e Desenvolvimento - FUNED. Produtos desenvolvidos a partir de venenos de abelhas.

16h10 – Palestrante 12 – a definir (EMPRESA CRISTALIA)

17h10 – Palestrante 13 – Dr. Eduardo Santiago Dellacassa Beltrame (URUGUAI)

INTERVALO (10 min)

18h30 – 20h30: Apresentações de Trabalhos: Explique seu trabalho à Sociedade na linha Toxinologia Educativa (Apresentações de Vídeos curtos, até 3 minutos, educativos e de popularização da Ciência aberto aos interessados inscritos no Curso). Vídeo educativo enviado com antecedência no momento da inscrição de Trabalhos Científicos.

6º DIA

Epidemiologia e Aspectos Clínicos do Envenenamento/Intoxicação. Mediadores: Dra. Laura Leiva (ARGENTINA), Dra. Jacqueline Sachett (UEA/FMT) e Dr. Wuelton Monteiro (UEA/FMT). 14h00 - Mesa Redonda (MR) – Toxinologia Clínica.

14h10 – MR 01 - Dra. Fan Hui Wen (Instituto Butantã) e Dr. Wuelton Monteiro (Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado/AM): Validação de Protocolo de Manejo do Acidente Ofídico: Projeto Piloto para capacitação de profissionais do interior do Amazonas.

14h40 – MR 02 - Ms. Altair Seabra de Farias (Universidade do Estado do Amazonas) Morbimortalidade dos acidentes ofídicos em populações indígenas: uma população oculta aos olhos dos Sistemas de Informação em Saúde Nacionais.

15h10 – MR 03 - Dr. Felipe Murta (Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado/AM): Pesquisa qualitativa: um olhar diferenciado nos envenenamentos ofídicos. 15h40 – Discussão (25 min)

INTERVALO (10 min)

16h15 – MR 05 - Dr. Jacqueline de Almeida Gonçalves Sachett (Universidade do Estado do Amazonas/UEA): Termografia como ferramenta complementar na classificação e evolução do acidente ofídico.

16h45 – MR 06 - Dr. Lioney Cabral (Universidade do Estado do Amazonas/UEA) e Ms. Érica Carvalho da Silva (Universidade do Estado do Amazonas/UEA): Laser de baixa potência na prevenção da mionecrose do envenenamento botrópico.

17h15 – MR 07 - Dr. Marco Sartin (Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado/AM) e Dra. Ana Maria Moura (Instituto Butantan): Projeto Biorrepositório: avaliação do perfil inflamatório nos acidentes botrópicos.

17h45 – Discussão (25 min)

INTERVALO (10 min)

18h30 – 20h30: Apresentação de Trabalhos e/ou Projetos de alunos CBAB e PPGs. 5 a 10 minutos para cada Projeto de Pesquisa depende da quantidade de alunos regularmente matriculados.

7º DIA

Aventuras & Desventuras na Jornada Científica da Pesquisa em Toxinas. Mediadores: Dr. Luciano Fusco (ARGENTINA), Dra. Claudia Carolina Gay (ARGENTINA), Dra. Daniela Salvador (UFPB) e Dra Tassia Costa (UFU)

14h15 – 16h15: Estórias da Toxinologia: Bate-papo informal (Relatos de Casos em sua jornada na Toxinologia).

INTERVALO (10 min)

16h30 – Palestrante 13 – Dr. Luciano Fusco (ARGENTINA)

17h30 – Palestrante 14 – Dra. Soledad Bustillo (ARGENTINA)

INTERVALO (10 min)

18h40 – 20h30: Apresentações de Trabalhos: Explique seu trabalho à Sociedade na linha Toxinologia Educativa (Apresentações de Vídeos curtos, até 3 minutos, educativos e de popularização da Ciência aberto aos interessados inscritos no Curso). Vídeo educativo enviado com antecedência no momento da inscrição de Trabalhos Científicos.

8º DIA

Diagnóstico e Terapêutica empregados na Toxinologia. Mediadores: Dra. Carla Fernandes (FIOCRUZ CE), Dra. Laura Leiva (ARGENTINA), e Dra. Veridiana Rodrigues (UFU)

14h15 - Palestrante 15 - Diagnóstico e manejo clínico de acidentes por animais peçonhentos, Polianna Lemos Moura Moreira Albuquerque - Coordenadora Centro de Informação e Assistência Toxicológica do Ceará – CIATox/CE

15h15 - Palestrante 16 - Inovações em diagnóstico e tratamento em casos de envenenamento por animais peçonhentos, Soraya Pereira- Fiocruz RO e Carla Celedonio - Fiocruz CE

INTERVALO (10 min)

16h25 – 19h55 Mesa Redonda - Diagnóstico e Terapêutica empregados na Toxinologia. Mediadores: Soraya Pereira (Fiocruz RO) e Carla Fernandes (Fiocruz CE)

INTERVALO (10 min)

Discussões Abertas.

9º DIA

Bioquímica, Imunofarmacologia, Biologia Molecular e Estrutural de Toxinas.

14h15 - Palestrante 15 - Dra. Elizabeth Schwartz, Universidade de Brasília (UnB). Caracterização de peptídeos presentes nas peçonhas de escorpiões e aranhas caranguejeiras.

15h15 - Palestrante 16 - Dr. Cesar Augusto Souza de Andrade, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Plataforma biossensora eletroquímica baseada em peptídeo antimicrobiano, processo de preparo e uso do mesmo.

INTERVALO (10 min)

16h25 – Mesa Redonda - Identificação e caracterização de moléculas proteicas multifuncionais. Mediadores: Dr. Luciano Fusco (ARGENTINA), Dra. Claudia Carolina Gay (ARGENTINA), e Dr. Ludovico Migliolo (UCDB)

16h30 – MR 01 - Dra. Ana Paula Boleti (Universidade Católica Dom Bosco, Campo Grande, MS), Potencial neuroprotetor e anti-inflamatório de peptídeos bioinspirados em neurotoxinas de animais.

17h00 – MR 02 - Dr. Edgar Julian Paredes Gamero (Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS), Alvos intra e extracelulares de peptídeos antimicrobianos com atividade antitumoral.

17h30 – MR 03 - Dr. Caio Fernandes (Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS), Emprego da biomimética no desenho racional de fármacos.

18h00 – MR 04 - Dr. Marlon Henrique Cardoso (Universidade Católica Dom Bosco, Campo Grande, MS), Peptídeos antibacterianos derivados de toxina de vespa: do desenho computacional automatizado ao desenvolvimento de peptidomiméticos.

18h30 – MR 05 - Dra. Luana Rossato (Universidade Federal da Grande Dourados, Dourados, MS), Avanços tecnológicos na descoberta de fármacos: ênfase em patentes com peptídeos antifúngicos

19h00 – MR 06 - Dr. Norberto Monteiro (Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE), Modelagem e simulação de membranas no estudo de peptídeos bioativos.

19h30 – MR 07 - Dra. Danieli Fernanda Buccini (Universidade Católica Dom Bosco, Campo Grande, MS), Efeito imunomodulador do mastoporano sob síndrome respiratória aguda (SARS).

INTERVALO (10 min)

Discussões Abertas.

10º DIA

História da Toxinologia no Brasil e no Mundo.

14h10 – Palestrante 16 – Dra. Laura Leiva (ARGENTINA)

15h10 – Palestrante 17 – Dra. Claudia Carolina Gay (ARGENTINA)

16h10 – História do Prêmio de Toxinologia 2ª edição – “Prof. Dr. Carlos Ribeiro Diniz”. Profª. Dra. Maria Elena de Lima, Santa Casa de Belo Horizonte: Instituto de Ensino e Pesquisa, Belo Horizonte-MG.

INTERVALO (10 min)

17h20 – 18h20: Apresentação dos melhores Vídeos Educativos.

INTERVALO (10 min)

18h30 – 20h30: Plenária de Encerramento – Rede de Pesquisa em Toxinologia Básica & Aplicada (RED-TOX)
