

Návrh tématu pro disertační práci v doktorském studijním programu na Farmaceutické fakultě MU

Specifikace formy studia: prezenční

Přesný a plný název programu: Farmaceutická chemie

Pracoviště: Ústav chemických léčiv

Vedoucí pracoviště: doc. PharmDr. Ing. Radka Opatřilová, Ph.D., MBA

Počet stipendijních míst: 1

Téma disertační práce

Syntéza a studium sloučenin typu inhibitorů acetylcholinesterasy

Anotace

Deriváty typu arylaminoetanolu a aryloxyaminopropanolu, původně dizajnované jako blokátory beta adrenergických receptorů jsou zajímavé strukturální fragmenty, které cílenou modifikací struktury a následnou interakcí se specifickým biologickým cílem ovlivní řadu účinků včetně neuroprotektivní aktivity zprostředkované inhibicí acetylcholinesterasy (AChE). AChE je serinová hydrolasa, která způsobuje ukončení impulsního přenosu u cholinergních synapsí jak v centrálním, tak v periferním nervovém systému. Alzheimerova choroba (AD) vede ke ztrátě funkčnosti neuronů, způsobuje synaptické poškození a indukuje dysfunkci cholinergní neurotransmise. K tomu dochází v důsledku snížení hladin acetylcholinu (ACh) v synapsích, zvýšení oxidačního stresu a masivní ztrátě neuronů. Periferní inhibitory AChE vedou ke zvýšení ACh v neuronálních synapsích a často se používají v časných stádiích AD choroby nebo v mírných formách onemocnění [1-3]. 1. Newman DJ, Cragg GM. *J Nat Prod.* 2016;79(3):629-61. 2. Flick AC, et al. *J Med Chem.* 2017;60(15):6480-6515. 3. Hung H. C., et al. *J. Natl. Cancer Inst.* 2004;96:1577–1584.

Předběžné cíle

Na základě molekulového modelování za použití metod výpočetní chemie, která nám umožní studovat interakci mezi malou molekulou a makromolekulou ve vztahu k biologické aktivitě budou syntetizovány a studovány sloučeniny typu AChE. Základním cílem disertační práce je „ukotvit“ vybrané ligandy do enzymu, vyhodnotit jejich vazbovou afinitu, farmakokinetické vlastnosti, a následně vyselektovat ty ligandy, které jsou nejvhodnější pro inhibici daného enzymu. Na přípravu derivátů arylaminoetanolu resp. aryloxyaminopropanolu budou použity již dříve popsané metody. Tyto finální sloučeniny umožní modifikaci navržených struktur jednak v aromatické části molekuly, tak i v bazické části, která je významná z pohledu interakce s enzymem. Pro vlastní hodnocení budou použity dostupné metody molekulárně biologické.

Návaznost na projektovou podporu

- informace o napojení na grantový projekt: Návrh projektu se plánuje.
- informace o dostupnosti úvazku nebo projektového financování (nad rámec stipendia MU): Je možno zvážit financování studenta z institucionálních prostředků za předpokladu zapojení do výuky, podáním studentského výzkumného projektu Grantové agentury Masarykovy univerzity (GAMU).

Stručné požadavky na studenta dle stávajících požadavků oborové rady

- publikační aktivita: Zkušenosti s publikováním odborných textů a předchozí aktivní účast na konferencích jsou vítány. Student musí být před dokončením studia autorem minimálně 2 prací v časopisu s impakt faktorem (z toho minimálně 1krát prvoautorem práce v časopisu s impakt faktorem).
- informace o povinné zahraniční stáži: absolvování povinné zahraniční stáže v délce min. 1 měsíc (pracoviště FaF Univerzita Komenského Bratislava Katedra farmaceutické chemie)
- míra zapojení do výuky na fakultě: Účastní se části výuky pregraduálních studentů (cvičení z Farmaceutické chemie II a Organické chemie).
- znalost Aj (specifikovat dané nároky): Znalost AJ slovem i písmem je vyžadována (Student se musí umět orientovat v odborné literatuře v AJ).

Informace o školiteli

Jméno a příjmení s tituly: Prof. RNDr. Jozef Csöllei, CSc.

- publikační aktivita školitele: počet publikací 136, z toho IF 58, h-index: 11
- úspěšnost v projektových soutěžích (řešené grantové projekty): VZ MSM č. 163700003 (1999-2004), VZ MSM č. 6215712403 (2005-2011), Projekt GA ČR č. 203/03/D182 (2003), Projekt GA ČR č.305/06/0863 (2006), Interní grantová agentura VFU Brno – řešitel, spoluřešitel: 28.5./2005/FaF, 33/2005/FaF, 164/2008/FaF, 324/2015/FaF, 309/2016/FaF, 330/2016/FaF, 327/2017/FaF, Transformační a rozvojové projekty MŠMT: Projekt č. 3/2001, Projekt č. 522/2004, Projekt č. 519/2004, Projekt č. 510/2005, Projekt č. 512/2005, Projekt FRVŠ č. 203/2008
- mezinárodní spolupráce (event. s možností stáže studenta): FaF UKo Bratislava – Katedra farmaceutické chemie.
- počet aktuálně vedených doktorských studentů školitele: 3
- počet úspěšných absolventů školitele a jejich následné působení: školitel 7 úspěšně ukončených, konzultant 4 úspěšně ukončených, 2 jsou akademický pracovníci na FaF.