

## 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

Stanovení a vyhodnocení vlivu nově připravených potenciálních léčiv na aktivitu enzymů, které jsou potenciálními terapeutickými cíli.

### Anotace

Enzymy jsou terapeutickými cíli řady léčiv, zavedených v posledních dekádách do terapeutické praxe. Na ÚChL jsou již delší dobu studovány látky s inhibiční aktivitou vůči aminopeptidase N, ektopeptidase, která je v organismu přítomná ve formě volné i vázané na membrány a plní celou řadu úloh v mnoha fyziologických i patologických procesech, přičemž ne všechny souvisejí s její katalytickou aktivitou. Stoupá též význam nejrůznějších kinas, zejména proteinkinas, jejichž inhibitory se stále více využívají v léčbě nádorových onemocnění a mnohdy vhodně doplňují nebo nahrazují bioléčiva charakteru monoklonálních protilátek např. proti receptorům, jichž je příslušná kinasa součástí. Tento projekt je zaměřen na testování nově připravených potenciálních léčiv různých strukturních skupin (Schiffovy baze, iminosulfurany, acylované hydraziny, fúzní heterocyklické systémy aj.) na inhibiční aktivitu vůči aminopeptidase N, případně dalším peptidasám významných z hlediska etiopatogeneze závažných onkologických a infekčních onemocnění, a vybraným proteinkinasám, popř. dalším typům kinas, jakož případně i enzymům

[Masarykova univerzita, Farmaceutická fakulta](#)

Palackého třída 1946/1, 612 00 Brno, Česká republika

T: +420 541 562 801, E: [info@pharm.muni.cz](mailto:info@pharm.muni.cz), [www.pharm.muni.cz](http://www.pharm.muni.cz)

Bankovní spojení: KB Brno-město, ČÚ: 85636621/0100, IČ: 00216224, DIČ: CZ00216224

V odpovědi, prosím, uvádějte naše číslo jednací.

z jiných tříd (topoisomerasy...), vyhodnocení aktivit příslušnými parametry ( $IC_{50}$  ...), charakterizaci sloučenin experimentálně stanovenými i vypočtenými fyzikálně-chemickými parametry a vyvození strukturně aktivních vztahů (SAR), případně QSAR závislostí v rámci jednotlivých strukturních skupin či sérií.

## Předběžné cíle

V rámci projektu budou otestovány látky z různých strukturních skupin, např. bazicky substituovaných alifaticko-aromatických ketonů, jejich semikarbazonů, thiosemikarbazonů, oximů a substituovaných hydrazonů, mono- a diacylhydrazinů, dvoj-, trojjaderných ortokondenzovaných heterocyků, iminosulfuranů, na inhibiční aktivity vůči vybraným enzymům zejména ze skupin peptidas, kinas, a isomeras, případně jiných. Jako použitá metodika bude preferováno spektrofotometrické nebo fluorimetrické stanovení enzymatického rozkladu chromogenního nebo fluorogenního substrátu za použití jamkového readeru, nebudeme se ale vyhýbat ani metodikám, založeným na ELISA. Alternativou je stanovení produktů enzymové reakce pomocí HPLC. Vyhodnocení výsledků bude probíhat formou výpočtu parametru  $IC_{50}$ , případně dalších vhodných aktivních a afinitních parametrů ( $K_i$  ...) za použití vhodného softwaru, nebo implementací z literatury známých algoritmů do tabulkového procesoru typu Excel. Počítáme též s následným stanovením biologických aktivit (antibakteriální, antifungální, cytotoxické...) na spolupracujících pracovištích a nalezení souvislosti mezi zjištěnou inhibiční aktivitou vůči určitému enzymu či enzymům a in vitro stanovenou biologickou aktivitou. Též budou vyvozeny kvalitativní vztahy mezi strukturou a aktivitou (SAR) a dle možností též QSAR závislosti.

## 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 Interní grantové agentury Masarykovy univerzity (IGA MU).

## 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 prvním nebo korespondujícím autorem práce v časopisu s impakt faktorem).
- informace o povinné zahraniční stáži: Se stáží o délce min. 1 měsíc na vhodném, pravděpodobně evropském akademickém pracovišti se počítá.

- míra zapojení do výuky na fakultě: Účastní se části výuky pregraduálních studentů (cvičení z Farmaceutické chemie II a Organické chemie, popř. z volitelných předmětů Molekulární základy vývoje léčiv a/nebo Chemie farmaceutických pomocných látek a/nebo jejich anglických mutací.).
- znalost Aj (specifikovat dané nároky): Znalost AJ slovem i písmem je vyžadována (Student se musí umět orientovat v odborné literatuře v AJ).
- znalost dalších světových jazyků (němčina, španělština, francouzština, portugalská) vítána.

## Informace o školiteli

Jméno a příjmení s tituly: doc. PharmDr. Oldřich Farsa, Ph.D.

- publikační aktivita školitele: počet publikací ve Web of Science: 22, h-index: 5
- úspěšnost v projektových soutěžích (řešené grantové projekty):

Řešitel nebo spoluřešitel projektů:

- MUNI/A/1682/2020 (ID=59430) Návrh, syntéza a hodnocení derivátů skupin léčiv s inhibiční enzymatickou aktivitou – člen realizačního týmu;
- MUNI/IGA/0932/2021 Basic ketones and their derivatives as potential anti-infective and anti-tumor drugs – mentor;
- dále 6 projektů Interní grantové agentury VFU Brno; projekty Fondu rozvoje vysokých škol
- mezinárodní spolupráce (event. s možností stáže studenta):
  - Ústav farmaceutické chemie FaF Univerzity Komenského Bratislava (SR); dosud spolupráce zahrnovala převážně posudky dizertačních projektů a dizertačních prací;
  - George Emil Palade University of Medicine, Pharmacy, Science, & Technology of Targu Mures (Romania), Faculty of Pharmacy, Pharmaceutical & Therapeutical Chemistry Dept., proběhla návštěva 2 pracovníků s předběžným pozváním ke studijnímu pobytu pro potenciálního doktoranda
- počet aktuálně vedených doktorských studentů školitele: 2
- počet úspěšných absolventů školitele a jejich následné působení: 1 (Místo současného působení není školiteli známo.)

## Informace o dalším školiteli

Jméno a příjmení s tituly: pouze v případě mezioborového tématu

- publikační aktivita školitele: počet publikací ve Web of Science: , h-index:
- úspěšnost v projektových soutěžích (řešené grantové projekty): [Klikněte nebo klepněte sem a zadejte text.](#)
- mezinárodní spolupráce (event. s možností stáže studenta): [Klikněte nebo klepněte sem a zadejte text.](#)
- počet aktuálně vedených doktorských studentů školitele: [Klikněte nebo klepněte sem a zadejte text.](#)

- počet úspěšných absolventů školitele a jejich následné působení: Klikněte nebo klepněte sem a zadejte text.

## Informace o konzultantovi

Jméno a příjmení s tituly:

- publikační aktivita konzultanta: počet publikací ve Web of Science: , h-index:
- úspěšnost v projektových soutěžích (řešené grantové projekty): Klikněte nebo klepněte sem a zadejte text.
- mezinárodní spolupráce (event. s možností stáže studenta): Klikněte nebo klepněte sem a zadejte text.
- počet aktuálně vedených doktorských studentů školitele: Klikněte nebo klepněte sem a zadejte text.
- počet úspěšných absolventů školitele a jejich následné působení: Klikněte nebo klepněte sem a zadejte text.