

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

Specifikace formy studia: prezenční

Přesný a plný název programu: Farmacie

Pracoviště*): Ústav chemických léčiv

Vedoucí pracoviště: doc. Ing. Pavel Bobál', CSc.

Počet stipendijních míst: 1

Téma dizertační práce

Syntéza, strukturní charakterizace a základní aktivní screening inhibitorů aminopeptidasy N jako potenciálních léčiv

Anotace

Aminopeptidasa N, též membránová alaninová aminopeptidasa nebo antigen CD13, E.C.3.4.11.2, je ubikvitárně rozšířená ektopeptidasa se zinečnatým kationtem v aktivním místě. Patří do M1 rodiny zinkových metalopeptidas. V savčím organismu se vyskytuje zakotvená v membránách buněk od různých typů leukocytů po kartáčový lem buněk epitelu ledvin. Jako peptidasa štěpí řadu proteinů včetně peptidových hormonů, regulačních peptidů a neuropeptidů. Má ale i funkce, které nesouvisejí se proteolytickou aktivitou. Funguje jako buněčný receptor pro vstup některých koronaviřů a humánního cytomegaloviru. Je vysoce exprimována v endotelu cév, které se tvoří při neovaskularizaci nádorů. Zde funguje jako tumor homing protein, na který se váží peptidy obsahující sekvenci NGR (= Asn-Gly-Arg). Na takové peptidy je pak možno navázat např. radionuklidy vázané na vhodný chelátor, nebo cytostatika, a vytvořit tak teranostika s cílenou distribucí do nádoru. APN se též podílí na regulaci imunitních a zánětlivých procesů. Inhibitory tohoto enzymu jsou dlouhodobě zkoumány, preklinicky a klinicky testovány a užívány jako léčiva onemocněním nádorových a autoimunitních. Nejznámější bestatin, [INN ubenimex] je registrován v Japonsku, Jižní Koreji a Číně jako pomocné protinádorové léčivo, v EU navržen jako orphan drug pro léčbu plicní arteriální hypertenze. Má svůj článek v japonském lékopise. Tosedostat je cyklopentylesterové proléčivo syntetického dipeptidu obsahující hydroxamátovou skupinu. Prošel a stále prochází klinickými studiemi na léčbu řady nádorů samostatně i v kombinacích s jinými antineoplastiky. Obecným mechanismem inhibice APN je chelatace zinečnatého kationtu. Zde se uplatňují funkční skupiny jako oxim, semikarbazon, thiosemikarbazon, karbohydroxamová skupina,

nebo primární aminoskupina v sousedství karbonylu. Mezi inhibitory APN patří též kyselina betulínová, založená na pentacyklickém triterpenoidním skeletu. U ní se předpokládá jiný mechanismus účinku.

Předběžné cíle

Design a příprava potenciálních inhibitorů APN na základě strukturně-aktivitních vztahů z literatury (znalost interagujících funkčních skupin, fragmentů molekuly podporujících vazbu na protein) a molekulárního dockingu. Jejich strukturní charakterizace spektrálními metodami (NMR, HR-MS, IR) a předběžné testy na afinitu k APN proteinu (NMR-metoda SHAPES) a inhibici APN jako enzymu (L-leucin-p-nitroanilid jako chromogenní substrát, spektrofotometrie na jamkovém readeru nebo HPLC). Předání nadějných látek spolupracujícímu pracovišti k testování na liniích nádorových buněk, nebo na protizánětlivou aktivitu.

Návaznost na projektovou podporu

- možnosti financování studenta: Je možno zvážit financování studenta z institucionálních prostředků za předpokladu zapojení do výuky. V případě získání projektu na úrovni MU nebo grantových agentur bude možno využít financování z tohoto projektu.
- průmyslová spolupráce: Prozatím není naplánována, do budoucna se nevylučuje.
- informace o napojení na grantový projekt: Návrh projektu se plánuje.
- informace o dostupnosti úvazku nebo projektového financování: Prozatím neznámá. V případě získání projektu na úrovni MU nebo grantových agentur bude možno využít financování z tohoto projektu.

Stručné požadavky na studenta dle stávajících požadavků Studijního a zkušebního řádu a zvyklostem 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, u nichž bude prvním nebo korespondujícím autorem.
- informace o povinné zahraniční stáži: absolvování povinné zahraniční stáže v délce min. 1 měsíc
- míra zapojení do výuky na fakultě: Účastní se praktické části výuky pregraduálních studentů (cvičení z Farmaceutické chemie II, Organické chemie a popř. praktické a/nebo teoretické výuky

volitelných předmětů Chemie farmaceutických pomocných látek/Chemistry of pharmaceutical excipients; Molekulární základy vývoje léčiv/Molecular principles of drug design, popř. též výuky CORE předmětu Drug design is not about a fashionable drug box).

- znalost AJ (specifikovat dané nároky): Znalost AJ slovem i písmem je vyžadována (Student se musí umět orientovat v odborné literatuře v AJ). Aktivní i pasivní znalost dalších cizích jazyků (španělština, němčina, francouzština, asijské jazyky...) vítána.

Informace o školiteli

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

- celková publikační aktivita školitele: počet publikací ve Web of Science: 24, h-index:5
- publikační aktivita školitele za posledních 5 let: 1. Farsa, O. Synthesis of Valproic Acid for Medicinal Chemistry Practical Classes. CHEMISTRY TEACHER INTERNATIONAL 2025. <https://doi.org/10.1515/cti-2025-0028>. 2. Farsa, O.; Ballayová, V.; Žáčková, R.; Zubáč, P. Aminopeptidase N as a Potential Drug Target. European Pharmaceutical Journal 2024, 70 (s2), 52-53. <https://doi.org/10.2478/afpuc-2024-0002>. 3. Farsa, O.; Ballayova, V.; Zackova, R.; Kollar, P.; Kauerova, T.; Zubac, P. Aminopeptidase N Inhibitors as Pointers for Overcoming Antitumor Treatment Resistance. INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES 2022, 23 (17), 9813. <https://doi.org/10.3390/ijms23179813>. 4. Farsa, O.; Zubac, P. Protein and Small-Molecule Leucopoiesis and Thrombopoiesis Stimulators. MINI-REVIEWS IN MEDICINAL CHEMISTRY 2021, 21 (13), 1638-1645. <https://doi.org/10.2174/1389557521999201230195926>. 5. Padrtova, T.; Marvanova, P.; Kubinova, R.; Csollei, J.; Farsa, O.; Gonec, T.; Odehnalova, K.; Opatrilova, R.; Pazourek, J.; Sychrova, A.; Smejkal, K.; Mokry, P. Indol-2-Carboxylic Acid Esters Containing N-Phenylpiperazine Moiety - Preparation and Cholinesterase-Inhibiting Activity. CURRENT ORGANIC SYNTHESIS 2020, 17 (7), 576-587. <https://doi.org/10.2174/1570179417666200619132218>.
- úvazek na fakultě: 1,0
- úspěšnost v projektových soutěžích (řešené grantové projekty): Řešitel nebo spoluřešitel 6 projektů Interní grantové agentury VFU Brno, dále projekty MUNI/CORE/0725/2022 Drug design is not about a fashionable drug box (řešitel), MUNI/A/1682/2020 Návrh, syntéza a hodnocení derivátů skupin léčiv s inhibiční enzymatickou aktivitou (spoluřešitel), MUNI/IGA/0932/2021 Basic ketones and their derivatives as potential anti-infective and anti-tumor drugs (spoluřešitel), MUNI/A/1496/2024 Syntéza a stanovení biologické účinnosti derivátů ketiminů a jejich inhibiční aktivity na metaloenzymy, a též dalších aktivit na pokročilých biologických systémech (spoluřešitel, administrátor)
- mezinárodní spolupráce (event. s možností stáže studenta):): Katedra 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 pozváním ke studijnímu pobytu pro potenciálního doktoranda

- počet aktuálně vedených doktorských studentů školitele: 2
- počet úspěšných absolventů školitele a jejich následné působení (bez uvedení konkrétních jmen a pracovních pozic): 1 (Místo současného působení není školiteli známo.)