

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. Ing. Pavel Bobál, CSc.

Počet stipendijních míst: 1

Téma disertační práce

Nové potenciální inhibitory lidských karboanhydráz: syntéza a hodnocení biologické aktivity

Anotace

Různé isoenzymy lidských karboanhydráz (hCA) se v posledních letech ukázaly být významnými novými terapeutickými cíli v léčbě celé řady onemocnění od cukrovky přes epilepsii, Alzheimerovu chorobu až po nádorová onemocnění. Isoenzym IX (hCA IX) hraje významnou roli nejen v přežití a proliferaci tumorových buněk, ale i při jejich invazi do dalších tkání a tvorbě metastáz. [1] hCA IX je tedy velice slibným terapeutickým cílem v léčbě nádorových onemocnění. Již bylo prokázáno, že inhibitory hCA IX zhoršují schopnost přežití tumorových buněk, jejich migraci a invazi, růst metastáz a formaci tumoru. [2-4] V kombinaci s jinými léčivými (cytostatiky, anti-angiogenními látkami apod.) nebo radioterapií zvyšují inhibitory hCA IX účinnost této léčby. K inhibici hCA IX může docházet různými mechanismy, což poskytuje prostor pro širokou strukturní rozmanitost inhibitorů isoenzymu IX. [5,6] Významným požadavkem na inhibitory hCA IX je však kromě jejich inhibiční aktivity i selektivita. Je nutné, aby inhibitory selektivně inhibovaly pouze isoenzym hCA IX a zároveň nenarušovaly činnost fyziologicky významných isoenzymů (např. hCA I a hCA II), což je v současné době největší výzvou bránící jejich využití v klinické praxi. 1. Supuran et al. Med. Res. Rev. 2018, 38(6), 1799-1836. 2. WARD et al. Metabolites. 2018, 8(1). 3. FAES et al. Oncotarget. 2016, 7(24). 4. MBOGE et al. PLOS ONE. 2018, 13(11). 5. SUPURAN et al. Expert Opin. Drug Discov. 2016, 12(1), 61-88. 6. Giovannuzzi et al. Int. J. Mol. Sci. 2022, 23(1), 461.

Masarykova univerzita, Farmaceutická fakulta

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

T: +420 541 562 801, E: info@pharm.muni.cz, www.pharm.muni.cz

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

V odpovědi, prosím, uvádějte naše číslo jednací.

Předběžné cíle

Hlavním cílem disertační práce je syntéza nových potenciálních inhibitorů hCA IX s vysokou aktivitou a selektivitou vůči tomuto isoenzymu. K dosažení tohoto cíle bude využito několik odlišných strategií: dokování do kavity aktivního místa enzymu, využití nově získaných informací o struktuře vnitřně neuspořádaného regionu hCA IX k návrhu možných strukturních obměn, návrh struktury potenciálních duálních inhibitorů hCA IX a MCT1, MCT4, případně další. Design syntézy vybraných struktur bude vycházet z již dříve publikovaných metod s přihlédnutím k reaktivitě jednotlivých výchozích látek a z toho vycházejících potřebných modifikací. Následně bude stanovena inhibiční aktivita syntetizovaných látek vůči hCA IX. Získaná data budou vyhodnocena (SAR) a využita pro další modifikace „hitů“.

Návaznost na projektovou podporu

- informace o napojení na grantový projekt: Insight into CAIX structure and function and design of selective inhibitors as potential anti-cancer drugs (MUNI/G/1002/2021; řešení projektu 1.4.2022-31.12.2024)
- informace o dostupnosti úvazku nebo projektového financování (nad rámec stipendia MU): Student/ka se bude podílet na řešení projektu „Insight into CAIX structure and function and design of selective inhibitors as potential anti-cancer drugs“ (MUNI/G/1002/2021; řešení projektu 1.4.2022-31.12.2024); v rámci tohoto projektu mu/jí bude poskytnut úvazek ve výši 0,3 fte po dobu trvání projektu. Je možné uvažovat o dalším financování studenta např. s využitím studentských grantů IGA a dalších.

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 (prioritně skupina prof. Supurana - NEUROFARBA Department, University of Florence, Italy; Dr. Garaj; prof. Mikuš - 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.

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: RNDr. Eva Havránková, Ph.D.

- publikační aktivita konzultanta: počet publikací ve Web of Science: 7, z toho IF 7 (souhrnný IF 27), h-index: 2

- úspěšnost v projektových soutěžích (řešené grantové projekty): GAMU MU MUNI/G/1002/2021; INGA MU MUNI/A/1202/2020; IGA VFU 319/2017/FaF; IGA VFU 309/2016/FaF; IGA VFU 324/2015/FaF; IMA VFU 2017-FaF-07
- mezinárodní spolupráce (event. s možností stáže studenta): prioritně prof. Supuran - NEUROFARBA Department, University of Florence, Italy; Dr. Garaj; prof. Mikuš - pracoviště FaF Univerzita Komenského Bratislava Katedra farmaceutické chemie
- počet aktuálně vedených doktorských studentů školitele: 0
- počet úspěšných absolventů školitele a jejich následné působení: 0