

Sylaby nových předmětů

Základy ADME a toxického hodnocení léčiv v preklinickém vývoji OCH/ADME

Garant: doc. Pharm.Dr. Petr Pávek, Ph.D.

Farmakokinetika je vědní disciplína farmakologie studující procesy vstupu léčiva do těla (absorpce), distribuci do tkání, metabolické přeměny a inaktivaci (metabolismus/biotransformace) a vylučování látky z organismu (exkrece). Akronymum ADME (**a**bsorpce, **d**istribuce, **m**etabolismus a **e**xkrece) vyjadřuje obor v rámci preklinického vývoje léčiv zabývající se studiem a predikcí základních farmakokinetických vlastnostmi vyvíjených léčiv. Současně s hodnocením ADME u nadějných látek je posuzována v průběhu preklinického hodnocení (tj. před prvním podáním člověku) také toxicita. Souborně se farmakokinetické a toxikologické hodnocení léčiv v preklinickém hodnocení označuje zkratkou ADMET(ox).

V předmětu *Základy ADME a toxického hodnocení léčiv v preklinickém vývoji* seznámíme studenty se základními principy farmakokinetiky, farmakodynamiky a mechanismy působení léčiv. Podrobně probereme základní farmakokinetické procesy, jako jsou absorpce, distribuce, metabolismus a exkrece, včetně matematického modelování farmakokinetických procesů, definice nejdůležitějších farmakokinetických parametrů a aplikace základních farmakokinetických výpočtů. Podrobně se budeme zabývat fyzikálně-chemickými vlastnostmi léčiv (např. pKa, lipofilita aj) a jejich vlivem na ADME (Lipinski's Rule of Five) a pro prostup přes tzv. fyziologické bariéry organismu. Zmíníme také aplikační cesty podání léčiv, jejich výhody a limitace z pohledu farmakoterapie. Současně rozebereme fyziologické, patofyziologické a genetické vlivy (např. polymorfismy biotransformačních enzymů), které mohou ovlivnit ADME léčiv. Jedna přednáška bude věnována fázím metabolismu léčiv a xenobiotik z pohledu chemické modifikace struktury léčiva v organismu a mechanismů

lékových interakcí léčiv. Studenti se rovněž dozvědí o základních principech toxického působení léčiv na organismus a o klasifikaci nežádoucích účinků.

Informace o hodnocení ADME a toxicity léčiv budou u druhé části předmětu zasazeny do kontextu role ADME v preklinickém vývoji léčiva a standardizovaných postupů preklinického hodnocení léčiv.

V závěrečných přednáškách, které budou rozšířeny o demonstrace, budou studentům prezentovány konkrétní laboratorní metody a postupy hodnocení ADMET předepsané renomovanými regulačními orgány dohlížejícími na vývoj léčiv včetně počítačových programů a databází. Tyto metody budou zabírat buněčné metody (například CaCO-2 transportní postupy, metody stanovení toxicity na buněčných liniích aj) i *in silico* metody (např. PAMPA transportní metody, vazebností studie na plazmatické bílkoviny, mikrozomální metody studia biotransformace atd.).

Posluchač by měl po absolvování předmětu získat zevrubný přehled o teoretické i praktické stránce hodnocení ADMET vlastností látek v preklinickém vývoji léčiv.

Náplní předmětu bude:

1. Základy farmakologie a toxikologie - farmakokinetika, farmakodynamika a mechanismus účinku léčiv
2. ADME (absorpce, distribuce, metabolismus a eliminace) ve vývoji léku - vliv na optimalizaci léčiva
3. Faktory ovlivňující ADME
4. Základy preklinického hodnocení léčiv-postavení hodnocení ADME/Tox v preklinickém testování léčiv
5. Metody ADME/Tox

Preparativní chromatografické metody OCH/PCM

Garant: ing. Kamil Motyka, Ph.D.

Plánované laboratorní cvičení je zamýšleno pro studenty chemie a bioorganické chemie, případně pro další studenty chemických oborů na Přírodovědecké fakultě Univerzity Palackého. Navrhovaná časová dotace je 7 vyučovacích hodin týdně v rámci jednoho semestru. K absolvování kurzu je nutné odevzdání protokolů z příslušných úloh. Preparativní chromatografické metody se staly neodmyslitelnou součástí experimentální praxe organických syntetiků, biochemiků a dalších chemických expertů. Chromatografické metody jsou účinným, stále hojněji používaným, nástrojem pro separace a čištění produktů organických syntéz, kde klasické metody separace produktů jako je extrakce, srážení či krystalizace nestačí a nebo jsou neefektivní. Další rozšířenou aplikací chromatografie je izolace čistých látek z komplexních směsí přírodních extraktů. V dnešní době se stává samozřejmostí, že chemické laboratoře jsou vybaveny moderní chromatografickou



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost



UNIVERZITA
PALACKÉHO
V OLOMOUCI

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

instrumentací a je značnou výhodou experimentátora, pokud je obeznámen se základními principy a experimentální praxí preparativní chromatografie. Proto si laboratorní cvičení klade za cíl (1) seznámit studenty se základními teoretickými principy preparativní chromatografie, (2) naučit studenty vyvinout si účinnou chromatografickou metodu, (3) naučit studenty obsluhu chromatografické instrumentace a upozornit je na typické problémy spojené s jejím používáním (troubleshooting) a nakonec (4) nové teoretické i praktické znalosti si pak budou moci vyzkoušet během řešení laboratorních úloh. Studenti si osvojí použití klasických metod jako jsou preparativní tenkovrstvá chromatografie, sloupcová kolonová chromatografie, ale také se naučí pracovat s „flash“ chromatografem a preparativním HPLC systémem. Pozornost bude věnována přechodu z analytických podmínek separace na preparativní. Výuku budou zajišťovat akademičtí pracovníci Katedry organické chemie UP, ale bude využito také bohatých zkušeností odborníků z praxe. Výuka bude probíhat v laboratořích Katedry organické chemie UP, které jsou k tomuto účelu dostatečně vybaveny moderní chromatografickou instrumentací (analytický chromatograf, preparativní HPLC, „flash“ chromatograf).

Toxikologie omamných a psychotropních látek OCH/TOPL

Garant: RNDr. Tomáš Gucký, Ph.D.

Plánovaný přednáškový kurz je zamýšlen pro studenty biochemie, chemie a bioorganické chemie, případně pro další studenty chemických a biologických oborů na Přírodovědecké fakultě Univerzity Palackého. Navrhovaná časová dotace je 2 vyučovací hodiny týdně v rámci jednoho semestru. Kurz je zakončen kolokviem. Cílem předmětu je seznámit posluchače se základy problematiky omamných a psychotropních látek z pohledu obecné farmakologie a toxikologie, analytické a forenzní chemie, legislativy a specifických problémů řízení jakosti v oborech klinické i forenzní toxikologie.

V úvodu jsou posluchači seznámeni se základními principy toxického působení omamných a psychotropních látek na molekulární, buněčné i systémové úrovni, dále pak se základy fyziologie nervového systému člověka. Stručně jsou diskutovány základní toxikologické analytické metody, jejich zásadní přednosti a limity, zásady řízení jakosti a specifika úpravy biologického materiálu. V následující systematické části jsou podrobně diskutovány jednotlivé skupiny omamných a psychotropních látek s ohledem na jejich farmakokinetiku a farmakodynamiku, historii jejich užívání, současné trendy v prevalenci užívání, potenciál vzniku závislosti a specifické analytické aspekty. Podrobně jsou rovněž vyloženy typy závislostí, jejich vznik a rizika neuvážené preskripce. V závěru kursu jsou posluchači seznámeni s příslušnými základními legislativními normami.



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost



UNIVERZITA
PALACKÉHO
V OLOMOUCI

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Organická syntéza na pevné fázi OCH/OSPF

Garant: doc. RNDr. Miroslav Sural, Ph.D.

Plánované laboratorní cvičení je zamýšleno pro studenty chemie a bioorganické chemie, případně pro další studenty chemických oborů na Přírodovědecké fakultě Univerzity Palackého. K absolvování kurzu je nutné odevzdání protokolů z příslušných úloh. Hodinová dotace předmětu bude 26 vyučovacích hodin, které budou koncipovány do blokové formy. Výuka předmětu bude zahrnovat teoretickou i praktickou část. V rámci teoretické části se studenti seznámí se základními informacemi, možnostmi a výhodami syntézy na pevné fázi. Těžištěm kurzu pak bude praktická část, kdy budou studenti provádět úlohy v rámci laboratorního cvičení. K realizaci kurzu bude pořízeno instrumentální a materiální vybavení pro syntézu na pevné fázi (např. Domino Block syntetizér, vakuová pumpa, polypropylenové reakční nádoby s fritou, pryskyřice, chemikálie aj.). Materiály k výuce budou vypracovány v anglickém jazyce s cílem připravit studenty na práci s vědeckou literaturou. Výstupem předmětu bude realizovaná výuka ve formě přednášky a nejméně tří praktických úloh využívajících organickou syntézu na pevné fázi. Dalším výstupem budou elektronické výukové materiály v anglickém jazyce (PowerPoint prezentace přednášky, podrobné návody k praktickým úlohám a záznamy pořízené z výuky), které budou umístěny na webu Katedry organické chemie.

Základní principy vývoje nových léčiv OCH/ZPVNL

Garant: Mgr. Radim Nencka, Ph.D.

Plánovaný přednáškový kurz je zamýšlen pro studenty bioorganické chemie, biochemie a chemie a případně pro další studenty chemických a biologických oborů na Přírodovědecké fakultě Univerzity Palackého. Navrhovaná časová dotace je 2 vyučovací hodiny týdně v rámci jednoho semestru. Předmět je zakončen zkouškou. Předmět Základní principy designu nových léčiv se zaměřuje na teoretické i praktické aspekty procesu objevování nových účinných látek a jejich uvedení do klinických zkoušek. Předmět si klade za cíl vysvětlit postup při hledání nových strukturních typů léčiv a jejich modifikaci na látky vhodné pro další vývoj (hit-to-lead process). V této souvislosti budou posluchači seznámeni se základními postupy zahrnujícími jak klasické přístupy jako je systematický, náhodný a high-throughput screening, tak i moderními metodikami racionálního návrhu nových farmak založenými na znalosti cílových struktur hrajících klíčovou roli v patogenezi chorob a využití výpočetních postupů pro jejich studium.

Z hlediska strukturně aktivních vztahů (SAR) bude podrobně diskutováno několik témat. Za prvé bude osvětlen význam homologie, alterace uhlovodíkových řetězců a změny meziatomových vzdáleností pro návrh nových strukturních analogů. Za druhé, budou



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost



UNIVERZITA
PALACKÉHO
V OLOMOUCI

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

ozřejmeny pojmy izosterie a bioizosterie a jejich význam při optimalizaci farmakodynamických vlastností nově připravovaných látek. Dále se zaměříme na vliv stereochemie na biologickou aktivitu a stereochemii jako zdroj nových biologicky aktivních molekul. A nebudou opomenuty ani konformační vlastnosti sloučenin a jejich vliv na biologickou aktivitu, stejně jako přístupy založené na zjednodušování struktury známých léčiv vedoucí k lepším farmakologickým vlastnostem.

Opomenuty nezůstanou ani postupy chemické modifikace léčiv vedoucí ke zlepšení farmakokinetického profilu, zejména potlačení jejich nežádoucích vlastností, řešení problémů s jejich rozpustností a biologickou dostupností.

Praktické postupy moderní kombinatoriální medicínské chemie budou demonstrovány na vysokorychlostní syntéze v roztoku i na pevné fázi. Pozornost bude dále věnována přípravě knihoven organických látek s potenciálními biologickými účinky a účinným metodám jejich purifikace.

Předložené informace budou dokumentovány řadou příkladů a na závěr bude celý proces ozřejměn na léčivech používaných v klinické praxi jako jsou nukleosidová i nenukleosidová antivirotika a cytostatika, moderní psychofarmaka a léčiva používaná v terapii hypertenze.

Parazitologie OCH/PAR

Garant: ing. Kamil Kořístek, Ph.D.

Náplní (cíl) předmětu bude:

- uvedení do základů obecné parazitologie, terminologie
- studium vztahů mezi parazitem a jeho hostitelem
- mechanismus přenosu, životní stadia parazita a jeho cykly
- způsoby získávání energie z těla hostitele
- onemocnění vyvolaná přítomností parazita
- prevence a léčba parazitických onemocnění s ohledem na historii a vývoj nových léčiv

OBEČNÁ PARAZITOLOGIE: definice, klasifikace parazitů, přenos a šíření parazitů, typy hostitelů parazitů, životní cyklus, bariéry přenosu - obranné mechanismy hostitele, organismus jako prostředí parazita

PROTOZOLOGIE: PARAZITIČTÍ PRVOCI, charakteristika prvoků, buněčná stavba prvoků, řád: Kinetoplastida (trypanosomóza-africká, americká), Kinetoplastida (leishmanióza), Trichomonadida (trichomonóza), Diplomonadida (giardióza), Amoebida (měňavky, úplavice), Schizopyrenida, kmen: Apicomplexa (kokcidióza, toxoplasmóza, kryptosporidióza, malárie), Ciliophora (balantidióza)

HELMINTOLOGIE: PARAZITIČTÍ HLÍSTI, charakteristika helmintů,



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost



UNIVERZITA
PALACKÉHO
V OLOMOUCI

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

kmen: Plathelminthes, třída: Trematoda-motolice (schistosomóza, dikrocelióza, opistorchióza), fasciolóza, paragonimóza, třída: Cestoda = tasemnice, teniidózy, difylobothrióza, hymenolepiózy, dipylidióza kmen: Nematelminthes třída: Nematoda = hlístice, trichurióza, trichinelóza, askarióza, enterobióza, filariózy-(drakununkulóza, onchocerkóza, wucherióza, brugióza, elefantiáza), kmen: Acanthocephala = vrtejší

ARACHNOENTOMOLOGIE: PARAZITIČTÍ ČLENOVCI

kmen: Arthropoda = členovci (klíště, piják, čmelík), třída: Arachnida, Řád: Acarina = roztoči, třída: Insecta, řád: Anoplura (vši), řád: Mallophaga (všenky), řád: Heteroptera (ploštice), řád: Diptera, řád: Siphonaptera (blechy)

Drug design - Racionální návrh léčiv KFC/DD

Garant: RNDr. Karel Berka, Ph.D.

Drug design, nebo také racionální návrh léčiv je hledání nových léčiv za pomoci znalosti biologického cíle. Jedná se o celou škálu nejčastěji počítačových technik, které mají za cíl napomoci s výběrem látek pro biologické testování. V interaktivním kurzu zkombinujeme přednášky a cvičení na počítačích schopných zobrazovat 3D grafiku tak, aby si účastníci kurzu mohli sami vyzkoušet metodiku racionálního návrhu léčiv. Zmíníme se jak o metodách vyžadujících znalost struktury biologického cíle (nejčastěji molekuly proteinu cílového receptoru), tzv. „structure-based drug design“, tak i o metodách zaměřených predikci aktivity látek na základě vlastností struktury jednotlivých testovaných látek, pokud neznáme strukturu cíle, tzv. „ligand-based drug design“. V první skupině je zapotřebí odhalit na proteinu místo kam se testované látky váží a zjistit jak pevně, tzv. „docking“ a to pokud možno s celou databází látek, tzv. „virtual screening“. V druhé skupině jde především o dedukci pravidel ze známých experimentálních dat pomocí tzv. QSAR metod. Při návrhu léčiva je dále nutné brát ohled i na jeho osud v organismu a odhadnout i jeho průnik do organismu, vliv metabolismu a odhalit i případnou toxicitu. Ne vše jsme nicméně schopni dnes předpovědět a proto se zmíníme i o limitacích jednotlivých metod drug designu.

Historie biochemie KBC/HIBC

Garant: prof. Mgr. Marek Šebela, Dr.

Plánovaný přednáškový kurz je zamýšlen pro studenty biochemie a bioorganické chemie, případně pro další studenty chemických a biologických oborů na Přírodovědecké fakultě Univerzity Palackého. Navrhovaná časová dotace je 2 vyučovací hodiny týdně v rámci jednoho semestru. K absolvování kurzu je nutné odevzdání seminární práce (na téma



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost



UNIVERZITA
PALACKÉHO
V OLOMOUCI

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

aktuálních objevů v biochemii) a úspěšné zvládnutí kolokvia. Kurz je členěn na deset přednášek věnovaných významným osobnostem světové biochemie případně fyziologie, medicíny, chemie a biologie (zde v souvislosti s biochemií), jejichž objevitelské výsledky tvoří podstatu moderní biochemie. Zmíněni budou i vybraní ideoví předchůdci z dob starověku a středověku. V přednáškách budou stručně probrány životní osudy a profesní úspěchy těchto osobností. V širšíce pojaté jako opakování a doplnění základní přednášky z biochemie budou prezentovány nejvýznamnější objevy, těchto vědců jako jsou např. chemiosmotická teorie tvorby ATP, funkce DNA jako nositelky dědičné informace, zákonitosti tvorby prostorové struktury DNA, RNA a proteinů, klíčové dráhy primárního metabolismu sacharidů, tuků a aminokyselin, fungování hormonů a vitamínů, enzymová katalýza a fermentační procesy, fotosyntéza, biochemické experimentální metody aj. Vstupní přednáška bude předkládat historii biochemie v českých zemích a na Slovensku, dále budou pokračovat prezentace o vědcích ze Střední Evropy včetně Německa, Ruska, Západní Evropy, Velké Británie a Irska, Skandinávie, Středomoří a Jižní Evropy. Konečně budou zmíněni vědci ze Spojených států a Kanady, Asie, Japonska a Austrálie. V posledních dvou přednáškách bude probírán odkaz středověkých lékařů, filozofů, chemiků a biologů v moderní biochemii a dále též odpovídající význam filozofů a lékařů starověku (Řecko a Řím).

1. Osobnosti české a slovenské biochemie

(Karel Napoleon Balling, Jan Horbaczewski, Jaroslav Hořejší, Josef Václav Košťil a pokračovatelé, Ladislav Kováč, Vladimír Morávek a pokračovatelé, Václav Pačes, Ivan Pecháň, Vladislav Šicho, Karel Šilink, Vladimír Úlehla)

2. Rakousko-Uhersko/Maďarsko, Polsko, Rumunsko, Švýcarsko

(Werner Arber, Carl Ferdinand Cori/Gerty Cori, Edmond H. Fischer, Kazimierz Funk, Otto von Fürth, Franz Hofmeister, Erwin Chargaff, Richard Kuhn, Ulrich K. Laemmli, Karl Landsteiner, Ernst Ludwig, Johann Gregor Mendel, Hans Neurath, Jakub Karol Parnas, Nicolae Paulescu, Arpád Pusztai, Efraim Racker, Michael Somogyi, Albert von Szent-Györgyi de Nagyrápolt, Hans Tuppy)

3. Německo

(Eduard Buchner, Adolf Butenandt, Gustav Embden, Hermann Emil Fischer, Heinz Ludwig Fraenkel-Conrat, Felix Hoppe-Seyler, Bernard Katz, Franz Knoop, Hans Adolf Krebs, Justus von Liebig, Otto Mayerhof, Leonor Michaelis, Friedrich Miescher, Carl Neuberg, Georg Carl Ludwig Sigwart, Otto Heinrich Warburg, Heinrich Otto Wieland, Friedrich Wöhler)

4. Rusko

(Boris Pavlovič Belousov, Andrej Bělozerskij, Alexandr Michajlovič Butlerov, Michael Doudoroff, Georgij Antonovič Gamov, Alexandr Ivanovič Oparin, Alexander Spirin, Lina Stern, Sergej Vinogradskij, Selman Waksman, Kliment Timirjazev)

5. Anglie, Irsko, Francie, Benelux



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost



UNIVERZITA
PALACKÉHO
V OLOMOUCI

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

(William Astbury, Gabriel Bertrand, Adrian John Brown, Francis Crick, Christian de Duvé, Hal Dixon, Jack Drummond, Rosalind Franklin, Frederick Griffith, Marianne Grunberg-Manago, John Scott Haldane, Robert Hill, Frederick Gowland Hopkins, John Kendrew, Albert Jan Kluyver, Peter Mitchell, John James Richard Macleod, Jacques Monod, Louis Pasteur, Samuel Victor Perry, Max Perutz, Frederick Sanger, Maurice Wilkins)

5. Severní Evropa

(Pehr Victor Edman, Conrad A. Elvehjem, Emil Christian Hansen, Max Henius, Johan Kjeldahl, Hans Klenow, Kaj Ulrik Linderstrøm-Lang, Jerker Porath, Peter Lauritz Soerensen, Theodor H.E. Svedberg, Axel H. T. Theorell, Arne Tiselius)

6. Jižní Evropa

(Salvador Luria, Giuseppe Moscati, Severo Ochoa, Vladimir Prelog, Lavoslav Ruzicka, Margarita Salas)

7. Spojené státy a Kanada

(Bruce Alberts, Christian B. Anfinsen, Frederick Grant Banting/Charles Best, Paul Berg, Konrad Emil Bloch, Paul D. Boyer, Dean Burk, Melvin Calvin, William Wallace Cleland, Robert Corey, Nathan Entner, Walter Gilbert, David E. Green, Mahlon Hoagland, Roger D. Kornberg, Daniel E. Koshland, Edwin D. Krebs, Hans Lineweaver, Oliver H. Lowry, Robert Bruce Merrifield, Stanley Miller/Harold Urey, Kary Mullis, Arthur Kornberg, Maude Menten, Elmer McCollum, Marshall Warren Nirenberg, Linus Pauling, Jane Shelby Richardson, James D. Watson)

8. Asijské státy a Austrálie

(Zheng Ji, Samuro Kakiuchi, Reiji Okazaki, Ananda Prasad, Marshall Hatch/Charles Roger Slack, Gopalamudram Narayana Ramachandran a Viswanathan Sasisekharan, Chandrasekhara Venkata Raman, Koichi Tanaka, Roger Y. Tsien)

9. Předchůdci – středověk a historická doba

(Avicenna, Roger Bacon, Herman Boerhaave, Charles Darwin, Tadeáš Hájek z Hájku, Abú Músa Džábir ibn Hajján, William Harvey, Antonie van Leeuwenhoek, Michail Vasiljevič Lomonosov, Edward Kelley, Pietro Andrea Mattioli, Paracelsus, Jan Evangelista Purkyně, Al-Razí a další arabští a perští lékaři)

10. Předchůdci starověk

(Aristoteles, Galenus, Démokritos, Dioscorides, Hippokrates, Leukippos, Thalés z Milétu, sv. Kosma a Damián)



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost



UNIVERZITA
PALACKÉHO
V OLOMOUCI

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ