FIŞA DISCIPLINEI

Metode de testare a activității biologice a compușilor chimici

Anul universitar 2025-2026

1. Date despre program

1.1. Instituția de învățământ superior	Universitatea Babeș-Bolyai, Cluj-Napoca
1.2. Facultatea	Chimie și Inginerie Chimică
1.3. Departamentul	Școala Doctorală de Chimie
1.4. Domeniul de studii	Chimie
1.5. Ciclul de studii	Doctorat
1.6. Programul de studii / Calificarea	Doctorat / Doctor în Chimie
1.7. Forma de învățământ	Cu frecvență

2. Date despre disciplină

2.1. Denumirea disciplinei	***Metode de testare a activității biologice a compușilor chimici***			Codul disciplinei	**SDC-19-13**
2.2. Titularul activităților de curs	Prof. Dr. Radu Lucian SILAGHI-DUMITRESCU				
2.3. Titularul activităților de seminar	Prof. Dr. Radu Lucian SILAGHI-DUMITRESCU				
2.4. Anul de studiu	**1**	2.5. Semestrul	**2**	2.6. Tipul de evaluare	**Examen**
2.7. Regimul disciplinei	**Obligatorie**	2.8. Tipul disciplinei	**Disciplină de specialitate (DS)**		

3. Timpul total estimat (ore pe semestru al activităților didactice)

3.1. Număr de ore pe săptămână	**3**	din care: 3.2. curs	**2**	3.3. seminar/ laborator/ proiect	**1**
3.4. Total ore din planul de învățământ	**36**	din care: 3.5. curs	**24**	3.6. seminar/ laborator	**12**
Distribuția fondului de timp pentru studiul individual (SI) și activități de autoinstruire (AI)					**ore**
Studiul după manual, suport de curs, bibliografie și notițe (AI)					60
Documentare suplimentară în bibliotecă, pe platformele electronice de specialitate și pe teren					60
Pregătire seminare/ laboratoare/ proiecte, teme, referate, portofolii și eseuri					50
Tutoriat (consiliere profesională)					20
Examinări					20
Alte activităţi					4
3.7. Total ore studiu individual (SI) și activități de autoinstruire (AI)					**214**

3.8. Total ore pe semestru	**250**
3.9. Numărul de credite	**10**

4. Precondiții (acolo unde este cazul)

4.1. de curriculum	Pregătire la nivel de masterat în chimie, biochimie, farmacie sau o disciplină conexă, inclusiv chimie organică, biochimie și noțiuni de fiziologie/farmacologie la nivel de licență.
4.2. de competențe	Familiarizare cu statistica de laborator (medie, SD, intervale de încredere, fitare doză-răspuns), noțiuni de bază de culturi celulare și microbiologie; cunoștințe de limba engleză la nivel de lectură.

5. Condiții (acolo unde este cazul)

5.1. de desfășurare a cursului	Studenții participă la cursuri după ce au citit materialul indicat; telefoanele mobile închise sau pe silențios; participare activă la discuțiile privind designul și interpretarea bioeseurilor.
5.2. de desfășurare a seminarului/ laboratorului	Studenții participă la seminar după ce au citit în prealabil articolul primar disponibil public din săptămâna respectivă; participare activă, bazată pe dovezi, la discuția de tip journal club asupra studiului de caz, din perspectiva unui chimist sintetician.

6.1. Competențele dobândite în urma absolvirii programului de studii (se preiau din planul de învățământ)

Competențe profesionale	
Codul competenței	**Competență**
CP1	Definirea noțiunilor, conceptelor, teoriilor și modelelor avansate în domeniul Chimiei, precum și utilizarea lor corespunzătoare în comunitatea profesională
CP4	Utilizarea cunoștințelor aprofundate de chimie pentru a explica și interpreta instrumentele și procesele specifice întregii cascade de cercetare preclinică — de la caracterizare in silico și fizico-chimică la angajarea țintei in vitro, farmacologie ex vivo și in vivo, siguranță farmacologică și toxicologia compușilor chimici
CP5	Identificarea și aplicarea conceptelor, metodelor și teoriilor avansate pentru rezolvarea problemelor specifice evaluării cantitative farmacologice, farmacocinetice, toxicologice și reglementare a compușilor chimici în cursul dezvoltării preclinice
Competențe transversale	
Codul competenței	**Competență**
CT2	Executarea sarcinilor solicitate conform cerințelor specificate și în termenele impuse, cu respectarea normelor de etică profesională și a conduitei morale, urmând un plan de lucru prestabilit
CT3	Rezolvarea sarcinilor solicitate în conformitate cu obiectivele generale stabilite prin integrarea într-un grup de lucru

6.2. Rezultatele învățării specifice programului de studii (se preiau din planul de învățământ)

Rezultatele învățării vizate prin disciplină		
Codul competenței	**Cunoștințe și înțelegere**	**Abilități academice specifice**

CP1	Cunoștințe avansate și actuale în chimie medicinală, biochimie, farmacologie, farmacocinetică și toxicologie; principii de validare a țintei, druglikeness, ADMET, angajarea țintei, selectivitate, eficacitate și liabilități de siguranță; întreaga cascadă preclinică de la hit la candidat și până la studiile care susțin IND; contextul reglementar (GLP, ICH, OECD, EMA/FDA).	Aplică și sintetizează concepte avansate pentru a formula ipoteze testabile privind activitatea biologică a compușilor chimici și pentru a proiecta un program preclinic integrat; justifică alegerea abordărilor in silico, biochimice, biofizice, celulare, ex vivo și in vivo în cadrul unui Target Product Profile.
CP4	Metodologii avansate de cercetare: screening in silico (docking, farmacofor, QSAR, ADMET); profilare fizico-chimică și druglikeness; angajarea țintei biochimic și biofizic (ITC, SPR, MST, DSF, CETSA, NanoBRET); eseuri celulare (viabilitate, apoptoză, reporter, high-content, organoizi, organ-on-chip); ADME in vitro (stabilitate metabolică, CYP, transportori, permeabilitate, IVIVE/PBPK); preparate tisulare ex vivo (Magnus, Langendorff, Ussing, felii tăiate cu precizie); PK/PD in vivo și eficacitate pe modele de boală (durere, inflamație, SNC, oncologie, infecții, cardiovascular, metabolic); siguranță farmacologică ICH S7A/S7B în baterie de bază (CV, SNC, respirator) incluzând hERG și telemetrie in vivo; toxicologie generală conform OECD TGs (acută, doze repetate, reproductivă/dezvoltare, carcinogenicitate); baterie de genotoxicitate (Ames, micronuclei, cometa, aberații cromozomiale); imunotoxicitate; principiul 3R și GLP.	Proiectează, planifică și implementează un program de dezvoltare preclinică pentru un compus; aplică proceduri de calitate, etică și siguranță (GLP, OECD TGs, ICH, biosiguranță, regulile instituționale de îngrijire a animalelor și 3R) și documentează etapele și datele cu trasabilitate și pregătire pentru audit.
CP5	Strategii avansate pentru analiza, interpretarea și integrarea datelor preclinice (fitare doză-răspuns, IC50/EC50/Ki, panta Hill, factor Z', analiză PK necompartimentală și compartimentală, modelare PK/PD, expunere-răspuns pentru eficacitate și siguranță, integrarea TK cu toxicologia, abordări bazate pe doza de referință, design statistic și putere pentru studiile pe animale); evaluarea limitărilor metodologice, a reproductibilității, a relevanței translaționale și a acceptabilității reglementare.	Analizează critic seturi complexe de date preclinice, estimează incertitudinea și formulează concluzii privind activitatea, selectivitatea, PK/PD, ferestrele de siguranță și pregătirea IND; propune îmbunătățiri metodologice și direcții pentru descoperirea de medicamente / inovare și pentru pachetul preclinic integrat.
CT2	Terminologie științifică și comunicare în limbile română și engleză; structura articolelor științifice, a documentelor reglementare și a rapoartelor de studiu în chimie medicinală / biologie chimică / farmacologie / toxicologie; bune practici de citare și raportare corectă a datelor preclinice (ARRIVE 2.0, MIABE, rapoarte de studiu GLP, EPAR/Pharmacology Reviews).	Redactează și prezintă rezultate științifice în română/engleză coerent; oferă răspunsuri bine argumentate la comentarii și la review-ul între colegi; produce rapoarte de studii preclinice în conformitate cu cerințele reglementare.
CT3	Instrumente digitale pentru cercetare, citare și procesare de date (GraphPad Prism / R / pachete DoseResponse, Phoenix WinNonlin sau echivalent pentru PK, platforme PBPK, PubChem, ChEMBL, BindingDB, software de docking și ADMET, OECD eChemPortal, manageri de referințe); utilizare responsabilă a resurselor digitale.	Utilizează eficient instrumente digitale specifice disciplinei; gestionează citările; utilizează resursele digitale responsabil în activitățile de cercetare și reglementare.

7. Rezultatele învățării specifice disciplinei

Cunoștințe și înțelegere (Knowledge and understanding)
1. Aplicarea farmacologiei cantitative, a farmacocineticii și a statisticii adecvate (fitare doză-răspuns, IC50/EC50/Ki, panta Hill, factor Z', PK necompartimentală, modelare PK/PD, analiză de putere pentru studii pe animale, raportare ARRIVE 2.0) la evaluarea activității biologice de-a lungul cascadei preclinice
2. Înțelegerea și interpretarea principalelor readouts din eseuri in silico, fizico-chimice, biochimice, biofizice, celulare, ex vivo și din ADME in vitro (docking/QSAR, solubilitate/logP/PAMPA, cinetica inhibiției enzimatice, ITC/SPR, citotoxicitate, eseuri reporter, stabilitate microsomală, inhibiție de CYP, preparate de organ izolat)
3. Analiza critică și utilizarea corectă a metodelor in vivo: farmacologie pe rozătoare și non-rozătoare, eșantionare PK, studii de eficacitate pe modele de boală (durere, inflamație, SNC, oncologie, infecții, cardiovascular, metabolic), modele alternative și complementare (zebrafish, C. elegans, Drosophila, organ-on-chip, iPSC, șoareci umanizați), bateria de bază de siguranță farmacologică (ICH S7A/B — hERG, telemetrie CV, Irwin/FOB, pletismografie), toxicologie generală (OECD TGs), baterie de genotoxicitate, toxicitate reproductivă/asupra dezvoltării, carcinogenicitate și imunotoxicitate
4. Conștientizarea studiilor de caz integrate (programe preclinice reușite și eșuate) și a cadrului reglementar ce guvernează dosarele preclinice — GLP, OECD Test Guidelines, ICH (S7A, S7B, M3(R2), S2(R1), S5, S9), conținutul IND/CTA, EPAR/FDA Pharmacology Reviews, ghidurile NC3Rs și baza etică/legală a experimentării pe animale (Directiva UE 2010/63/UE, comitetul instituțional de îngrijire a animalelor)
Abilități academice specifice (Specific academic skills)
1. Executarea sarcinilor solicitate conform cerințelor specificate și în termenele impuse, cu respectarea normelor de etică profesională și a conduitei morale, urmând un plan de lucru prestabilit
2. Preocupare pentru îmbunătățirea rezultatelor activității profesionale prin implicare activă în atelierele de design de eseuri și analiză de date și prin peer-review al analizelor colegilor
3. Capacitatea de a redacta rapoarte scrise și de a le susține public

8. Conținuturi

8.1. Curs		
Conținut	**Metode de predare - învățare**	**Observații**
8.1.1. Introducere în descoperirea și dezvoltarea preclinică a medicamentelor: identificarea și validarea țintei; paradigma hit-lead-candidat; atriția și modurile de eșec; Target Product Profile (TPP); druglikeness (Lipinski, Veber, PAINS); cascada preclinică completă de la in silico la IND/CTA; etica, principiul 3R (Înlocuire, Reducere, Rafinare) și Directiva UE 2010/63/UE; peisajul reglementar (GLP, ICH, OECD, EMA, FDA).	Prezentare; Explicație; Conversație; Descriere; Dezbatere	
8.1.2. Caracterizarea compușilor — in silico și fizico-chimic: docking molecular (Glide, AutoDock, GOLD), modelare farmacoforică, QSAR, design bazat pe structură vs. pe ligand; predicție ADMET (SwissADME, pkCSM, DEREK/Leadscope); proprietăți fizico-chimice măsurate — solubilitate cinetică și termodinamică, logP/logD, pKa, stabilitate chimică, permeabilitate (PAMPA, Caco-2); filtrarea druglikeness a bibliotecilor de screening.	Prezentare; Explicație; Conversație; Descriere; Dezbatere	
8.1.3. Eseuri de angajare a țintei — biochimice și biofizice: cinetica inhibiției enzimatice (Michaelis-Menten, Cheng-Prusoff, reversibilitate și dependență de timp, inhibitori slow-tight și covalenți); metode calorimetrice și biofizice — ITC (n, Ka, ΔH, -TΔS), SPR (kon, koff, KD), termofor microscală (MST), fluorimetrie diferențială de baleiaj / thermal shift	Prezentare; Explicație; Conversație; Descriere; Dezbatere	

(DSF), polarizare de fluorescență; angajarea țintei în celulă (CETSA, NanoBRET, BRET, readouts de degradare de tip PROTAC).		
8.1.4. Eseuri celulare in vitro — viabilitate, mecanism de acțiune și modele avansate: viabilitate și proliferare (MTT/MTS/XTT, SRB, Alamar Blue/resazurin, CellTiter-Glo); apoptoză (Annexin V, caspaze, TUNEL), ciclu celular (PI + flow cytometry), autofagie, senescență, gene-reporter; high-content imaging; sferoizi 3D și organoizi, culturi derivate de la pacient, organ-on-chip și sisteme microfiziologice ca platforme in vitro translaționale.	Prezentare; Explicație; Conversație; Descriere; Dezbatere	
8.1.5. Eseuri in vitro specifice bolilor: antimicrobiene (MIC/MBC microdiluție în bulion CLSI/EUCAST, time-kill, sinergie checkerboard/FIC, biofilm MBEC); antivirale (reducerea CPE, reducerea plajelor, virusuri reporter); eseuri antiparazitare; eseuri antioxidante / de stres oxidativ (DPPH, ABTS, FRAP, ORAC, DCFH-DA/MitoSOX intracelular) și limitările lor farmacologice; formate HTS pentru receptori și kinaze (GPCR AMPc/β-arestină/influx Ca^{2+}, kinază ADP-Glo și mobility-shift); eseuri fără marcaj (impedanță, dynamic mass redistribution).	Prezentare; Explicație; Conversație; Descriere; Dezbatere	
8.1.6. ADME in vitro: stabilitate metabolică pe microzomi hepatici, hepatocite și S9; inhibiția CYP (IC50 și Ki) și inducția (reporter PXR/AhR, hepatocite primare); legarea de proteinele plasmatice (dializă la echilibru, ultrafiltrare); surogate de barieră hemato-encefalică (MDCK-MDR1); eseuri de transportori (P-gp, BCRP, BSEP, OATP); permeabilitate intestinală (Caco-2, MDCK); extrapolare in vitro – in vivo (IVIVE); introducere în modelarea farmacocinetică bazată fiziologic (PBPK).	Prezentare; Explicație; Conversație; Descriere; Dezbatere	
8.1.7. Bioeseuri ex vivo și pe organe izolate: preparate tisulare izolate — baie Magnus pentru ileon/vas deferens, inimă perfuzată izolată Langendorff, inele aortice izolate și pat mezenteric, cameră Ussing pentru transportul epitelial; felii de țesut — felii hepatice și renale tăiate cu precizie, felii cerebrale pentru electrofiziologie; hepatocite primare în cultură sandwich pentru transportul canalicular; rolul eseurilor ex vivo ca punte între farmacologia celulară și cea pe animal întreg.	Prezentare; Explicație; Conversație; Descriere; Dezbatere	
8.1.8. Farmacocinetică in vivo și PK/PD: căi de administrare (IV, PO, SC, IP, topic, inhalator, intratecal) și biodisponibilitatea lor; eșantionare PK seriată și sparsă la rozătoare; analiză necompartimentală (Cmax, Tmax, AUC, t1/2, F, CL, Vd) și PK compartimentală; modelare PK/PD (modele cu efect direct și indirect); ocuparea țintei și expunere-răspuns; selectarea dozei pentru studii de eficacitate și pentru extrapolare la prima administrare la om; microsampling și cassette dosing.	Prezentare; Explicație; Conversație; Descriere; Dezbatere	
8.1.9. Modele de eficacitate in vivo în diferite arii terapeutice: durere (praguri senzoriale von Frey și Hargreaves, test formalin, model inflamator CFA, modele de durere neuropatică CCI și SNL); inflamație (edem carrageenan al labei, artrită indusă de colagen, colită DSS); SNC (înot forțat și suspensie de coadă pentru depresie, câmp deschis și labirint în cruce ridicat pentru anxietate, labirint acvatic Morris pentru cogniție, MPTP și 6-OHDA pentru Parkinson, modele amiloid-β și transgenice pentru Alzheimer); oncologie (xenografe subcutanate și ortotopice, modele tumorale sintegne, GEMM și	Prezentare; Explicație; Conversație; Descriere; Dezbatere	

PDX, modele de metastază); infecții (provocări bacteriene, virale, parazitare in vivo); cardiovascular (hipertensiune SHR, ischemie-reperfuzie, modele de insuficiență cardiacă); metabolic (DIO, diabet indus STZ, ob/ob și db/db, NAFLD/NASH indus HFD).		
8.1.10. Modele animale alternative și complementare; principiul 3R în practică: zebrafish (Danio rerio) — eseuri embrionare și larvare pentru toxicitate asupra dezvoltării și screening fenotipic; Caenorhabditis elegans pentru durata de viață, neurobiologie și screeninguri antihelmintice; Drosophila melanogaster pentru neurodegenerare și genetică; sisteme microfiziologice (organ-on-chip); cardiomiocite, hepatocite și neuroni derivați din iPSC (inițiativa CiPA pentru siguranța cardiacă proactivă); șoareci umanizați; măsuri de rafinare (îmbogățirea mediului, endpoints umane, analgezie) și reducere (n optim, designuri factoriale); ghiduri de raportare ARRIVE 2.0 și resursele NC3Rs.	Prezentare; Explicație; Conversație; Descriere; Dezbatere	
8.1.11. Siguranță farmacologică și toxicologie generală conform ICH și OECD: bateria de bază de siguranță farmacologică ICH S7A/S7B — cardiovascular (hERG in vitro, telemetrie la câinele conștient sau NHP, evaluarea intervalului QT, măsurarea APD), sistem nervos central (testul Irwin, bateria observațională funcțională / FOB, activitate locomotorie), respirator (pletismografie pe corp întreg); toxicologie generală — acută (OECD TG 420/423/425), sub-acută 28 de zile (TG 407), sub-cronică 90 de zile (TG 408, 409), cronică (TG 452), cu histopatologie tisulară, chimie clinică, hematologie, urinalize și integrare toxicocinetică (TK).	Prezentare; Explicație; Conversație; Descriere; Dezbatere	
8.1.12. Genotoxicitate, toxicitate reproductivă/asupra dezvoltării, carcinogenicitate și imunotoxicitate; pachetul preclinic integrat și dosarul reglementar: baterie de genotoxicitate conform ICH S2(R1) — Ames (OECD TG 471), micronuclei pe celule de mamifer in vitro (TG 487), aberații cromozomiale in vitro (TG 473), micronuclei in vivo (TG 474), testul cometei (TG 489); toxicitate reproductivă/asupra dezvoltării (TG 414 embrio-fetală, 416 două generații, 421/422 screening); carcinogenicitate (TG 451/453; bioeseu de 2 ani pe rozătoare și alternative transgenice); imunotoxicitate (LLNA TG 429, sensibilizare, panouri de citokine, TDAR); descoperirea și validarea biomarkerilor; dosarul IND/CTA/NDA (Modulul 4 Rapoarte de studii non-clinice), sumarele scrise de farmacologie și toxicologie; lectura unui EPAR sau a unui FDA Pharmacology Review; studii de caz integrate — un program preclinic reușit (de ex. imatinib sau osimertinib) și unul eșuat (fialuridină, TGN1412).	Prezentare; Explicație; Conversație; Descriere; Dezbatere	

Bibliografie

1. Vogel, H. G. (Ed.) (2016). Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays, 4th ed. (3 volumes), Springer.

2. Hock, F. J. (Ed.) (2016). Drug Discovery and Evaluation: Safety and Pharmacokinetic Assays, 2nd ed., Springer.

3. Copeland, R. A. (2013). Evaluation of Enzyme Inhibitors in Drug Discovery: A Guide for Medicinal Chemists and Pharmacologists, 2nd ed. Wiley.

4. Sittampalam, G. S., et al. (Eds.). Assay Guidance Manual. NCATS / Eli Lilly Bookshelf (continuously updated, open-access).

5. Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., Flower, R. J., Henderson, G. (2019). Rang and Dale's Pharmacology, 9th ed. Elsevier.

6. Gabrielsson, J., Weiner, D. (2017). Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data Analysis: Concepts and Applications, 5th ed. Swedish Pharmaceutical Press.

7. Hughes, J. P., Rees, S., Kalindjian, S. B., Philpott, K. L. (2011). "Principles of early drug discovery." Br. J. Pharmacol. 162, 1239-1249.

8. Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., Feeney, P. J. (1997). "Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings." Adv. Drug Deliv. Rev. 23, 3-25.

9. Baell, J. B., Holloway, G. A. (2010). "New substructure filters for removal of pan assay interference compounds (PAINS)." J. Med. Chem. 53, 2719-2740.

10. Percie du Sert, N., Hurst, V., Ahluwalia, A., et al. (2020). "The ARRIVE guidelines 2.0: updated guidelines for reporting animal research." PLoS Biol. 18, e3000410.

11. OECD (2018–2023). OECD Test Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4: Health Effects (TG 401/420/423/425, 407/408/452, 414/416/421, 451/453, 471/473/474/487/489, 429). OECD Publishing.

12. ICH Harmonised Guidelines: S7A (Safety pharmacology for human pharmaceuticals, 2000); S7B (QT interval prolongation / hERG, 2005); M3(R2) (Non-clinical safety studies for clinical trials, 2009); S2(R1) (Genotoxicity, 2011); S5(R3) (Reproductive toxicity, 2020); S9 (Non-clinical evaluation for oncology, 2009).

13. EU Directive 2010/63/EU on the protection of animals used for scientific purposes; Commission Implementing Decision 2020/569.

14. Curtis, M. J., Alexander, S. P. H., Cirino, G., et al. (2022). "Experimental design and analysis and their reporting II: updated and simplified guidance for authors and peer reviewers." Br. J. Pharmacol. 179, 3605-3613.

15. Cook, D., Brown, D., Alexander, R., et al. (2014). "Lessons learned from the fate of AstraZeneca's drug pipeline: a five-dimensional framework." Nat. Rev. Drug Discov. 13, 419-431.

16. Scannell, J. W., Blanckley, A., Boldon, H., Warrington, B. (2012). "Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency." Nat. Rev. Drug Discov. 11, 191-200.

17. Di, L., Kerns, E. H. (2015). Drug-Like Properties: Concepts, Structure Design and Methods, 2nd ed. Academic Press.

18. Pellegatti, M. (2012). "Preclinical in vivo ADME studies in drug development: a critical review." Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 8, 161-172.

8.2. Seminar / laborator

Conținut	**Metode de predare - învățare**	**Observații**
8.2.1. Seminar tip journal club — campania de chimie medicinală a unui medicament aprobat, citită din perspectiva unui chimist sintetician. Studiu de caz: lucrarea originală de descoperire a imatinibului (Zimmermann și col., J. Med. Chem. 1996; Druker și col., Nat. Med. 1996) sau a osimertinibului (Cross și col., Cancer Discov. 2014). Discuție: cum a ghidat Target Product Profile-ul SAR-ul și ce eseuri au declanșat fiecare nouă rundă de sinteză.	Journal club / lectură critică a literaturii primare; Discuție pe studii de caz; Conversație	
8.2.2. Seminar tip journal club — profilare in silico și fizico-chimică. Studiu de caz: o lucrare recentă din J. Med. Chem. sau Eur. J. Med. Chem. care combină docking, predicție ADMET și măsurători de solubilitate/logP/permeabilitate pe o serie de analogi. Discuție: unde au reușit predicțiile, unde au eșuat și ce măsurători trebuie să ceară un chimist sintetician înainte de a avansa un analog.	Journal club / lectură critică a literaturii primare; Discuție pe studii de caz; Conversație	
8.2.3. Seminar tip journal club — legare biochimică și biofizică. Studiu de caz: o lucrare cu ITC sau SPR publicată de un grup de chimie medicinală asupra unei enzime sau a unui sistem proteină-ligand (de ex. HSP90, BRD4, o protează, o kinază). Discuție: Kd vs. IC50, compensare entalpie-entropie și ce spune termograma sau senzograma chimistului sintetician despre optimizarea substituenților.	Journal club / lectură critică a literaturii primare; Discuție pe studii de caz; Conversație	
8.2.4. Seminar tip journal club — viabilitate celulară și mecanism de acțiune. Studiu de caz: o lucrare de citotoxicitate / „indice de selectivitate” pe linii celulare canceroase vs. non-canceroase, de preferat publicată de un grup de chimie	Journal club / lectură critică a literaturii primare; Discuție pe studii de caz; Conversație	

sintetică. Discuție: identificarea interferenților redox, a PAINS, a agregatorilor și a capcanelor de control cu solvent; ce demonstrează efectiv lucrarea despre mecanismul propus.		
8.2.5. Seminar tip journal club — screening de mare randament și trecerea hit-la-lead. Studiu de caz: o lucrare de HTS din Nat. Chem. Biol. sau ACS Chem. Biol. pe o țintă de interes. Discuție: factorul Z', strategia de confirmare a hiturilor și ce ar trebui să învețe un chimist sintetician despre un chemotip înainte de a lansa un program de optimizare.	Journal club / lectură critică a literaturii primare; Discuție pe studii de caz; Conversație	
8.2.6. Seminar tip journal club — ADME in vitro. Studiu de caz: o lucrare din Drug Metab. Dispos. sau Bioorg. Med. Chem. Lett. care urmărește stabilitatea microsomală, inhibiția CYP și permeabilitatea de-a lungul unei serii SAR. Discuție: identificarea punctelor metabolice slabe din schelet și ce modificări structurale le-au eliminat.	Journal club / lectură critică a literaturii primare; Discuție pe studii de caz; Conversație	
8.2.7. Seminar tip journal club — farmacologie ex vivo și pe organ izolat. Studiu de caz: o lucrare clasică de inimă izolată Langendorff sau o lucrare de vasoreactivitate pe aortă izolată de șobolan. Discuție: ce aduc datele ex vivo între cultura celulară și testarea pe animal întreg și cum se întorc acestea ca feedback către designul chimistului sintetician.	Journal club / lectură critică a literaturii primare; Discuție pe studii de caz; Conversație	
8.2.8. Seminar tip journal club — farmacocinetică in vivo. Studiu de caz: o lucrare de PK la rozătoare (J. Pharmacol. Exp. Ther., Xenobiotica sau similar) asupra unui compus lead. Discuție: citirea Cmax, Tmax, AUC, F, CL, Vd; corelarea modificărilor de schelet cu PK și alegerea următorului pas structural.	Journal club / lectură critică a literaturii primare; Discuție pe studii de caz; Conversație	
8.2.9. Seminar tip journal club — eficacitate in vivo și modele animale. Studiu de caz: Bennett & Xie, Pain 1988 (modelul CCI de durere neuropatică), sau o lucrare despre colita DSS / artrită indusă de colagen / Parkinson MPTP / xenografă oncologică publicată de un grup de chimie medicinală. Discuție: randomizare, orbire, dimensiune de grup, conformitate ARRIVE 2.0; ce constituie „proof of concept” înainte de următoarea campanie de sinteză.	Journal club / lectură critică a literaturii primare; Discuție pe studii de caz; Conversație	
8.2.10. Seminar tip journal club — modele alternative și complementare. Studiu de caz: MacRae & Peterson, Nat. Rev. Drug Discov. 2015 pe zebrafish, împreună cu o lucrare publicată CiPA pe cardiomiocite iPSC umane. Discuție: când pot aceste modele înlocui studiile pe mamifere pentru triajul timpuriu al analogilor dintr-un grup de chimie medicinală și ce nu pot (încă) înlocui.	Journal club / lectură critică a literaturii primare; Discuție pe studii de caz; Conversație	
8.2.11. Seminar tip journal club — siguranță farmacologică și toxicologie. Studiu de caz: Redfern și col., Cardiovasc. Res. 2003 (clasificarea marjei de siguranță hERG) împreună cu un rezumat de toxicologie la 28 de zile / doze repetate dintr-un EPAR disponibil public. Discuție: transformarea IC50 pe hERG și a NOAEL într-o țintă concretă de marjă terapeutică pe care următorul analog trebuie să o depășească.	Journal club / lectură critică a literaturii primare; Discuție pe studii de caz; Conversație	
8.2.12. Seminar tip journal club + prezentări finale — pachetul preclinic integrat. Studiu de caz: secțiunea non-clinică a unui EPAR (European Medicines Agency) sau a unui FDA Multi-Discipline Review pentru un medicament recent aprobat (de ex. osimertinib, sotorasib, finerenonă). Fiecare student prezintă un program preclinic publicat, ales de el, citit prin ochii unui	Journal club / lectură critică a literaturii primare; Discuție pe studii de caz; Conversație	

chimist sintetician, și îl apără în fața întrebărilor și contra-argumentelor colegilor.		

Bibliografie

1. Zhang, J.-H., Chung, T. D. Y., Oldenburg, K. R. (1999). "A simple statistical parameter for use in evaluation and validation of high throughput screening assays." J. Biomol. Screen. 4, 67-73 (the Z' factor).

2. Sebaugh, J. L. (2011). "Guidelines for accurate EC50/IC50 estimation." Pharm. Stat. 10, 128-134.

3. CLSI Standard M07: Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically, 11th ed.

4. Redfern, W. S., Carlsson, L., Davis, A. S., et al. (2003). "Relationships between preclinical cardiac electrophysiology, clinical QT interval prolongation and torsade de pointes for a broad range of drugs." Cardiovasc. Res. 58, 32-45.

5. Thorne, N., Auld, D. S., Inglese, J. (2010). "Apparent activity in high-throughput screening: origins of compound-dependent assay interference." Curr. Opin. Chem. Biol. 14, 315-324.

6. Mortelmans, K., Zeiger, E. (2000). "The Ames Salmonella/microsome mutagenicity assay." Mutat. Res. 455, 29-60.

7. MacRae, C. A., Peterson, R. T. (2015). "Zebrafish as tools for drug discovery." Nat. Rev. Drug Discov. 14, 721-731.

8. Bennett, G. J., Xie, Y. K. (1988). "A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man." Pain 33, 87-107 (the CCI model).

9. Percie du Sert, N., Hurst, V., Ahluwalia, A., et al. (2020). "The ARRIVE guidelines 2.0: updated guidelines for reporting animal research." PLoS Biol. 18, e3000410.

10. Friesner, R. A., Banks, J. L., Murphy, R. B., et al. (2004). "Glide: a new approach for rapid, accurate docking and scoring." J. Med. Chem. 47, 1739-1749.

11. Obach, R. S. (1999). "Prediction of human clearance of twenty-nine drugs from hepatic microsomal intrinsic clearance data." Drug Metab. Dispos. 27, 1350-1359.

12. Suntharalingam, G., Perry, M. R., Ward, S., et al. (2006). "Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412." N. Engl. J. Med. 355, 1018-1028 (classic pre-clinical-to-clinical translation failure).

13. Peters, J. U., Schnider, P., Mattei, P., Kansy, M. (2009). "Pharmacological promiscuity: dependence on compound properties and target specificity in a set of recent Roche compounds." ChemMedChem 4, 680-686.

14. Begley, C. G., Ellis, L. M. (2012). "Drug development: Raise standards for preclinical cancer research." Nature 483, 531-533.

15. Selected EPAR (European Public Assessment Reports) and FDA Multi-Discipline Review / Pharmacology Review documents for recently approved drugs (e.g., osimertinib, finerenone, sotorasib) — the non-clinical modules.

9. Evaluare

Tip activitate	9.1 Criterii de evaluare	9.2 Metode de evaluare	9.3 Pondere din nota finală
9.4. Curs	Corectitudinea răspunsurilor — înțelegerea și însușirea corectă a noțiunilor și conceptelor discutate la cursuri; utilizarea corectă a conceptelor învățate în contexte noi. Rezolvarea corectă a problemelor din subiectele de examen.	Raport scris cu analiza critică a unei cascade de bioeseuri alese	**50%**
9.5. Seminar/ laborator	Corectitudinea răspunsurilor — înțelegerea și însușirea corectă a noțiunilor și conceptelor discutate la seminarii; utilizarea corectă a conceptelor învățate în contexte noi. Calitatea rapoartelor și a susținerii orale finale.	Colocviu oral final cu susținerea eseului de analiză critică	**50%**
9.6 Standard minim de promovare			

Cunoașterea adecvată a cel puțin unui studiu de caz per familie majoră din cascada preclinică (in silico / docking și profilare fizico-chimică; biochimic de inhibiție enzimatică; biofizic de legare: ITC sau SPR; celular de viabilitate și de mecanism de acțiune; ADME in vitro; ex vivo / organ izolat; PK/PD in vivo; eficacitate in vivo într-un model de boală; un model alternativ — zebrafish sau iPSC; siguranță farmacologică ICH S7A/S7B; toxicologie conform OECD TGs; genotoxicitate); demonstrarea capacității de a fita corect o curbă doză-răspuns, de a efectua analiză PK necompartimentală și de a citi critic și susține o lucrare primară sau secțiunea non-clinică a unui EPAR/FDA Pharmacology Review pentru un program preclinic.

10. Etichete ODD (Obiective de Dezvoltare Durabilă / Sustainable Development Goals)

(Selectați o singură etichetă ODD care se potrivește cel mai bine disciplinei; dacă niciuna nu se potrivește, selectați „Nu se aplică nicio etichetă". Pentru această disciplină a fost selectată eticheta Sănătate și bunăstare.)

☐ **1** Fără sărăcie	☐ **2** Foamete zero	☒ **3** Sănătate și bunăstare	☐ **4** Educație de calitate	☐ **5** Egalitate de gen	☐ **6** Apă curată și sanitație	☐ **7** Energie curată și la prețuri accesibile	☐ **8** Muncă decentă și creștere economică	☐ **9** Industrie, inovație și infrastructură
☐ **10** Inegalități reduse	☐ **11** Orașe și comunități durabile	☐ **12** Consum și producție responsabile	☐ **13** Acțiune climatică	☐ **14** Viață acvatică	☐ **15** Viață terestră	☐ **16** Pace, justiție și instituții eficiente	☐ **17** Parteneriate pentru realizarea obiectivelor	☐ — Nu se aplică nicio etichetă

Data completării: 21.04.2026	**Semnătura titularului de curs** …… *Prof. Dr. Radu Lucian SILAGHI-DUMITRESCU*	**Semnătura titularului de seminar** …… *Prof. Dr. Radu Lucian SILAGHI-DUMITRESCU*
Data avizării în CSȘD: ……	**Semnătura directorului Școlii Doctorale de Chimie** …… *Prof. dr. Niculina Daniela Hădade*	