

1. Raziskovalna organizacija:

Univerza v Ljubljani, *Fakulteta za farmacijo*

2. Ime in priimek mentorja:

Stanislav Gobec

3. Področje znanosti iz šifranta ARRS:

1.09 Farmacija

4. Kontaktni e-naslov mentorja:

Stanislav.Gobec@ffa.uni-lj.si

5. Kratak opis programa usposabljanja:

Bolezni, kot so rak, revmatoidni artritis, vnetna črevesna bolezen in avtoimune bolezni predstavljajo globalni zdravstveni problem. Zdravstveni sistemi nujno potrebujejo nova zdravila z novimi mehanizmi delovanja, ki bodo zdravnikom omogočali nove in bolj uspešne načine zdravljenja. Toll-u podobni receptorji (TLR) predstavljajo nove in validirane tarče za zdravljenje teh bolezni. Kristalne strukture TLR, ki so jih objavili pred kratkim, predstavljajo odlično izhodišče za racionalno načrtovanje, kemijsko sintezo in predklinični razvoj nizkomolekularnih ligandov kot potencialnih zdravilnih učinkovin.

Mladi raziskovalec se bo posvetil načrtovanju, sintezi in biološkemu vrednotenju novih ligandov (agonistov in antagonistov) na TLR4, TLR7 in TLR8.

Objavljene tridimenzionalne strukture TLR bo uporabil pri strukturno podprtem virtualnem rešetanju z najsodobnejšo programsko opremo (FlexX, AutoDock, eHiTS, programi OpenEye itd.) in javnimi knjižnicami dostopnih spojin (spletna podatkovna baza dostopnih spojin ZINC). Najbolje rangirane spojine bomo kupili in preizkusili v biokemijskem, imunološkem in toksikološkem vrednotenju. Spojine, ki bodo imele dobro biokemijsko in imunološko delovanje ter ugodne toksikološke lastnosti (po dosedanjih izkušnjah z virtualnim rešetanjem na različnih tarčnih proteinih je to 5-10% spojin, ki jih po virtualnem rešetanju izberemo za biološko preizkušanje), bodo služile kot izhodišče za kemijsko sintezo serije analogov. V serijo analogov spojin zadetkov bo mladi raziskovalec sistematično uvajal majhne strukturne spremembe in nato ugotavljal, kaj to pomeni za njihovo biološko delovanje (povezava med strukturo in delovanjem, SAR). Proces bo iterativen, saj bodo rezultati biološkega delovanja spojin vplivali na parametre v programih virtualnega rešetanja in na načrtovanje sinteze ligandov TLR z izboljšanimi lastnostmi.

Biokemijsko vrednotenje novo odkritih agonistov in antagonistov omenjenih TLR v smislu specifičnosti delovanja na določen tip TLR bomo izvedli z uporabo »reporter assay« tehnik (uporaba transificiranih celičnih linij, ki omogoča prepoznavo aktivacije specifičnega TLR). Imunološko vrednotenje novo odkritih agonistov in antagonistov TLR bomo izvedli v sistemih in vitro, izpeljanih na primarnih človeških imunskih celicah (dendritične celice, makrofagi, CD4+ limfociti T ter citotoksični limfociti T). Toksikološko vrednotenje ligandov TLR bomo izvedli v klasičnem MTT ali MTX tetstu, kakor tudi z detekcijo apoptoze na osnovi barvanja z Aneksinom ter propidijevim jodidom, na človeških celičnih linijah (npr. na celičnih linijah človeške popkovne vene) ter primarnih celicah.

Računalniške metode odkrivanja novih ligandov TLR, ki jih bo izvajal mladi raziskovalec, predstavljajo izvirni, inovativni in do sedaj neizkoriščen pristop k predkliničnemu razvoju novih zdravil.