

Kratek opis usposabljanja mladega raziskovalca (*Short description of the Young Researcher's training*)

1. Raziskovalna organizacija (*Research organisation*):

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo (University of Ljubljana, Faculty of Pharmacy)

2. Ime, priimek in elektronski naslov mentorja (*Mentor's name, surname and email*):

Doc. dr. Izidor Sosič (izidor.sosic@ffa.uni-lj.si)

3. Šifra in naziv raziskovalnega področja (*Research field*):

1.09 Farmacija (*Pharmacy*)

4. Kratek opis usposabljanja mladega raziskovalca (*Short description of the Young Researcher's training*):

Navedite tudi morebitne druge zahteve, vezane na usposabljanje mladega raziskovalca (npr. znanje tujih jezikov, izkušnje z laboratorijskim delom, potrebne licence za usposabljanje...).

slo:

Tollu-podobni receptorji (angl. Toll-like receptors, TLRs) igrajo ključno vlogo v naravnem imunskem odzivu, saj prepoznavajo molekularne vzorce, ki izvirajo iz različnih patogenov. Prekomerna aktivacija TLR-jev poruši homeostazo imunskega odziva, kar se kaže v povečanem nastanku provnetnih citokinov in kemokinov. Posledično to vodi v različna vnetna, rakava in avtoimunska obolenja. Ker prenos signala preko TLR-jev vključuje specifične adaptorske molekule in encime, obstaja precej možnosti za njihovo farmakološko zaviranje ali razgrajevanje z uporabo modernih farmacevtsko-kemijskih pristopov.

Kandidat/ka za mladega/o raziskovalca/ko se bo osredotočil na različne pristope zniževanja prekomernega vnetnega odziva. Delo bo tako vključevalo naslednje pristope: 1) razvoj modulatorjev TLR-jev; 2) načrtovanje in priprava za različne podenote selektivnih zaviralcev imunoproteasoma; 3) razvoj zaviralcev in razgrajevalcev pomembnih signalnih proteinov, preko katerih TLR-ji prenašajo provnetne signale (npr. IRAK-4, TAK-1 in drugi). Tekom usposabljanja bo kandidat/ka uporabljal/a moderne metode in pristope farmacevtske kemije. Kot primer lahko navedem, da bo kandidat/ka znane ligande za posamezne farmakološke tarče pretvorila v razgrajevalce oziroma molekule PROTAC (angl. proteolysis-targeting chimeras), s čimer bomo lahko zelene tarče razgradili in ne le zavirali, kar ima številne prednosti.

Kot predpogoj kvalitetnega nadaljnjega usposabljanja mladega raziskovalca je zaželeno znanje angleškega jezika, izkušnje z delom v laboratorijih za organsko kemijo, znanje različnih analitskih tehnik (npr. NMR, masna spektrometrija, HPLC) in brskanja po podatkovnih bazah ter osnovno razumevanje medmolekulskega prepoznavanja.

eng:

Toll-like receptors (TLRs) play vital roles in the innate immune system by recognizing pathogen-associated molecular patterns derived from various microorganisms. Excessive activation of TLRs disrupts the immune homeostasis, which results in increased production of inflammatory cytokines and chemokines. In turn, this causes development of many inflammatory, cancer and autoimmune diseases. Because signal transduction initiated by TLRs involves specific adaptor

molecules and enzymes, there are several opportunities to target them with modern medicinal chemistry approaches.

The candidate will focus on different approaches to mitigate overactivated pro-inflammatory signaling. More precisely, during candidate's work the focus will be devoted to 1) the development of modulators of TLRs; 2) development of subunit-selective immunoproteasome inhibitors; 3) development of inhibitors and degraders of different downstream targets involved in TLR signaling, such as TAK-1, IRAK-4, and others. In the course of Young Researcher's training, modern medicinal chemistry approaches and modalities will be applied. Namely, in all cases the target binders will be transformed into PROTAC (proteolysis-targeting chimeras) molecules with the aim to degrade rather than inhibit proteins that are involved in disease-causing phenotype.

As a prerequisite for further quality training of the Young Researcher, the following knowledge is preferred, but not imperative: fluency in English language, experience in working in laboratories for organic synthesis, knowledge of different analytical methods/techniques (i.e. NMR, mass spectrometry, HPLC) and scientific databases searches, and basic understanding of molecular recognition.