

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*):

Izr. prof. dr. Tihomir Tomašič (tihomir.tomasic@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:

Protein toplotnega šoka 90 (Hsp90) je molekularni šaperon, ki skrbi za homeostazo proteinov v celicah in je tako odgovoren za zvijanje, aktivacijo in zorenje več kot 300 proteinov v celici. Ker so substrati Hsp90 vpleteni v številne ključne vloge v celicah, je Hsp90 potencialna tarča za zdravljenje rakavih obolenj, Alzheimerjeve bolezni in virusnih okužb. Virusi namreč zlorabijo Hsp90 za pravilno zvijanje virusnih proteinov po okužbi gostiteljske celice. Ta mehanizem se je izkazal za pomembnega tudi pri SARS koronavirusu in po zadnjih raziskavah tudi pri SARS-CoV-2.

V kliničnih študijah za zdravljenje različnih vrst raka je bilo vrednotenih že več zaviralcev Hsp90, vendar so bile te študije neuspešne. Skupna značilnost vseh vrednotenih zaviralcev Hsp90 je vezava v vezavno mesto za ATP na N-končni domeni in neselektivnost med različnimi izoformami Hsp90 (Hsp90 α , Hsp90 β , TRAP-1 in Grp94). Posledica omenjenih lastnosti je indukcija odziva toplotnega šoka, ki vodi do povišane ekspresije proteinov, ki preprečujejo apoptozo rakavih celic. To je vodilo do neučinkovitosti kliničnih kandidatov, posledičnega zviševanja odmerkov, ki mu je pogosto sledil pojav neželenih stranskih učinkov.

Mladi raziskovalec bo vključen v razvoj novih zaviralcev Hsp90 z alternativnimi mehanizmi delovanja. V raziskovalni skupini izr. prof. Tomašiča smo nedavno odkrili nove strukturne razrede alosteričnih zaviralcev Hsp90, ki se vežejo v C-končno domeno in nov razred spojin, ki deluje selektivno na Hsp90 β . Prednost obeh mehanizmov delovanja je v tem, da spojine ne inducirajo odziva toplotnega šoka. Omenjene spojine izkazujejo antiproliferativno delovanje na različnih rakavih celičnih linijah, nekatere pa tudi protivirusno delovanje proti virusu gripe in hepatitisa C. Omenjeni rezultati predstavljajo osnovo za optimizacijo spojin, s čimer želimo doseči močnejše antiproliferativno delovanje in razširiti spekter protivirusnega delovanja. Poleg tega se bo mladi raziskovalec dodatno usmeril v razvoj novih zaviralcev Hsp90, ki preprečujejo interakcijo Hsp90 in košaperonom Aha-1.

Mladi raziskovalec bo v okviru svoje doktorske disertacije načrtoval, sintetiziral in biološko vrednotil pripravljene spojine z različnimi *in vitro* testi. Zaželeno je, da ima kandidat ali kandidatka za mladega raziskovalca predhodno praktično znanje iz računalniško podprtega načrtovanja, organske sinteze in vrednotenja delovanja spojin.

eng:

Heat shock protein 90 (Hsp90) is a highly conserved molecular chaperone that is responsible for the folding, activation and maturation of more than 300 client proteins. Since Hsp90 clients are involved in many key roles in cells, Hsp90 is a potential target for the treatment of cancer, Alzheimer's disease, and viral infections. Viruses abuse Hsp90 for the proper folding of viral proteins after infection of the host cell. This mechanism has also been shown to be important in SARS coronavirus and, according to a recent publication, also in SARS-CoV-2.

Several Hsp90 inhibitors have been evaluated in clinical trials for the treatment of various cancers, but these trials were unsuccessful. A common feature of all these Hsp90 inhibitors is binding to the ATP binding site at the Hsp90 N-terminal domain and non-selectivity between different Hsp90 isoforms (Hsp90 α , Hsp90 β , TRAP-1 and Grp94), which results in the induction of a heat shock response leading to increased expression of proteins that prevent apoptosis of cancer cells. This has led to the failure of clinical candidates, because of the needed dose increases, which has often been followed by the occurrence of adverse side effects.

The young researcher will be involved in the development of new Hsp90 inhibitors with alternative mechanisms of action. In the research group of Assoc. Prof. Tomašič, we recently discovered new structural classes of allosteric Hsp90 inhibitors that bind to the C-terminal domain and a new class of compounds that selectively inhibits Hsp90 β . The advantage of both mechanisms of action is that the compounds do not induce a heat shock response. These compounds display antiproliferative activities in various cancer cell lines, and some also have antiviral activity against influenza virus and hepatitis C virus. In addition, the young researcher will further focus on the development of new Hsp90 inhibitors that prevent the interaction of Hsp90 and co-chaperone Aha-1.

A young researcher will design, synthesize and biologically evaluate designed compounds in various *in vitro* assays. It is desirable that the candidate for a young researcher has prior practical knowledge of computer-aided design, organic synthesis, and biological evaluation of compounds.