

Formulár ZK - Záverečná karta projektu

Riešiteľ: RNDr. Martin Walko	Evidenčné číslo projektu: APVT-20-006604
Názov projektu: Interakcie antikancerogénnych liečiv s alternatívnymi motívmi DNA	

Na ktorých pracoviskách bol projekt riešený:	Katedra biochémie, Ústav chemických vied, Prírodovedecká fakulta UPJŠ
	Katedra organickej chémie, Ústav chemických vied, Prírodovedecká fakulta UPJŠ
	Ústav farmakológie, Lekárska fakulta UPJŠ
	Ústav experimentálnej fyziky SAV, odd. biofyziky, Košice
Ktoré zahraničné pracoviská spolupracovali pri riešení (názov, štát):	Laboratorium für Biochemie, Universität Bayreuth, Bayreuth, Germany, Department of Biochemistry,
	The University of Texas Health Science Center, San Antonio, Texas 78229, U.S.A.

Udelené patenty alebo podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory vychádzajúce z výsledkov projektu:	
Publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu (uved'te i publikácie prijaté do tlače alebo pripravované): <i>Uvádzajte maximálne päť najvýznamnejších publikácií.</i>	<p>Víglasky, V., Danko, P., Adamčík, J., Valle, F., Dietler, G. Detection of cruciform extrusion in DNA by temperature-gradient gel electrophoresis (2005) Analytical Biochemistry, 343 (2), pp. 308-312.</p> <p>Danko, P., Kozák, A., Podhradský, D., Víglaský, V. Analysis of DNA intercalating drugs by TGGE (2005) Journal of Biochemical and Biophysical Methods, 65 (2-3), pp. 89-95.</p> <p>Víglasky, V. Anthracyclines-<i>contra</i> cruciform extrusion in DNA regulating sequences (2006) Endocrine, Metabolic and Immune Disorders - Drug Targets, 6 (3), pp. 295-302.</p> <p>Víglasky, V., Danko, P. Intercalators: <i>Contra</i> cruciform extrusion in DNA (2007) Analytical Biochemistry, 360 (1), pp. 7-13.</p> <p>Žoldák, G., Sedlák, E., Wolfrum, A., Musatov, A., Fedunová, D., Szkaradkiewicz, K., Sprinzl, M., Multidomain Initiation Factor2 from <i>Thermus thermophilus</i> Consists of the Individual Autonomous Domains, Biochemistry 47, 2008, 4992-5005</p>
V čom vidíte uplatnenie výsledkov tohto projektu:	Výsledky riešenej problematiky významne posunuli základné znalosti v oblasti interakcií nízkomolekulových ligandov s DNA ako aj ich vplyv na stabilitu alternatívnych štruktúrnych motívov, ktoré sa môžu vyskytovať vo špecifických sekvenčných úsekoch DNA. Tieto poznatky sú kľúčové pre ciele dizajn nových liečiv fungujúcich na báze interakcií s alternatívnymi štruktúrnymi motívmi DNA.

Podpisom záverečnej karty riešiteľ vyjadruje svoj súhlas ku zverejneniu údajov v nej uvedených.

Podpis riešiteľa:

Dátum:

Charakteristika výsledkov

Evidenčné číslo: APVT-20-006604

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu (max. 20 riadkov) - slovensky:

- 1) Bolo potvrdené, že niektoré DNA repetície vnesené do vektorových molekúl DNA významne ovplyvňujú štruktúrnú stabilitu tejto molekuly v prípade, že sa nachádza v superhelikálnom stave.
- 2) Niektoré liečiva, či už sú to DNA interkalátory alebo alkylačné činidlá, môžu modifikovať štruktúrnú stabilitu neštandardných, tzv. non Watson-Crickovských konformácií. Tým sa dá vysvetliť aj ich mechanizmus účinku v bunkových systémoch v spojitosti s ďalšími stresovými faktormi.
- 3) Bolo potvrdené, že minimálna terapeutická dávka niektorých liečiv je pri interkalátoroch účinná práve vtedy, keď dochádza k zamedzeniu napr. tvorby krížovej štruktúry v regulačnej oblasti molekuly DNA, čo je práve v zhode s jej cytotoxickou koncentráciou.
- 4) Dosiahnuté výsledky na bunkových líniiach potvrdzujú správnosť predpokladaných mechanizmov, výsledky z tejto oblasti budú taktiež čoskoro publikované.
- 5) Neoddeliteľnou súčasťou riešenia projektu je aj jeho výchovno-vzdelávacia zložka, nakoľko sa pri jeho riešení zúčastnilo celkovo 5 diplomantov a jeden doktorand úspešne obhájil svoju doktorandskú prácu v r. 2006
- 6) Vybrané výsledky tohto projektu boli prezentované na vedeckých konferenciách s medzinárodnou účasťou a sú publikované v renomovaných zahraničných SCI časopisoch, vid' príloha publikačných výstupov.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu (max. 20 riadkov) - anglicky:

- 1) It was confirmed that the vector DNA molecules carrying specific DNA repetitions have a great influence on the structural stability of supercoiled DNA.
- 2) Some medical drugs such as intercalators and alkylating drugs modify thermodynamic properties of DNA structures different from Watson-Crick B conformation. This can, in cooperation with other stress factors, explain the mechanism of their action.
- 3) The minimal therapeutic dose corresponds frequently with the dose which is necessary, for example, to block the formation of the cruciform structure. Interestingly for some drugs it is just cytotoxic concentration.
- 4) Preliminary results on lymphoblastoid cell lines confirm the proposed mechanism about the role of non B conformation to provoke apoptosis.
- 5) Five undergraduate students and one PhD. student were involved in the work on the project. Their participation allowed them to acquire the skills and abilities necessary for their future career.
- 6) Results were presented at several international conferences and published in respected international scientific journals.

Podpis riešiteľa: