

## Formulár ZK - Záverečná karta projektu

Riešiteľ: Prof. RNDr. Július Šubík, DrSc.,	Evidenčné číslo projektu: LPP-0011-07
Názov projektu: Funkčná analýza génov zahrnutých v remodelingu chromatinu, virulencii a mnohonásobnej rezistencii u <i>Candida glabrata</i>	

Na ktorých pracoviskách bol projekt riešený:	Katedra mikrobiológie a virológie Prírodovedeckej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave
Ktoré zahraničné pracoviská spolupracovali pri riešení (názov, štát):	Viedenská Univerzita, Viedeň, Rakúsko

Udelené patenty alebo podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory vychádzajúce z výsledkov projektu:	Žiadne
Publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu (uved'te i publikácie prijaté do tlače):  <b>Uvádzajte maximálne päť najvýznamnejších publikácií.</b>	<p>Borecka S, Kozovska Z, Hikkel I, Dzugasova V, Subik J. (2008) <i>RPD3</i> and <i>ROM2</i> are required for multidrug resistance in <i>Saccharomyces cerevisiae</i>. <i>FEMS Yeast Res</i> 8; 414-424. (Podiel 1.0)</p> <p>Berila N, Borecka S, Dzugasova V, Bojnansky J, Subik J. (2009) Mutations in the <i>CgPDR1</i> and <i>CgERG11</i> genes in azole-resistant <i>Candida glabrata</i> clinical isolates from Slovakia. <i>Int J Antimicrob Agents</i> 33: 574-578.</p> <p>Dzugasova V, Borecka S, Batova M, Pilisiova R, Hervayova N, Subik J. (2010) Site-directed mutagenesis of Asp853 in Pdr3p transcriptional activator from <i>Saccharomyces cerevisiae</i>. <i>Yeast</i> 27: 277-84.</p> <p>Berila N, Subik J. (2010) Molecular analysis of <i>Candida glabrata</i> clinical isolates. <i>Mycopathologia</i>, 170: 99-105.</p> <p><u>Borecká S.</u>, Schwarzmüller T., Novohradská S., Kuchler K., Šubík J.: Drug susceptibility and virulence factors in <i>Candida glabrata</i> mutants deficient in proteins involved in histone modification, (poster). 20th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID 2010), 10.-13.04.2010, Vienna, Austria</p>
V čom vidíte uplatnenie výsledkov projektu:	Výsledky projektu nachádzajú uplatnenie v efektívnejšom tréningu postdoktorandov, v skvalitňovaní vzdelávacieho procesu magistrov a doktorandov v odbore Mikrobiológia a vo vývoji nových liečebných postupov znižujúcich virulenciu a prekonávajúcich rezistenciu voči antimykotikám u patogénnych kvasiniek rodu <i>Candida</i> .

## Charakteristika výsledkov

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

Kvasinka *Candida glabrata* je oportúnny fungálny patogén človeka s neustále rastúcou incidenciou. Riešenie projektu prispieva k funkčnej genomike týchto kvasiniek analýzou funkcie génov, ktorých produkty zohrávajú úlohu v regulácii génovej expresie, virulencii a rezistencie kvasiniek voči antifungálnym látkam. Transpozónovou mutagenézou sa zistilo, že histódeacetyláza Rpd3p participujúca v remodelingu chromatinu, Rom2p participujúci v signálnej dráhe integrity bunkovej steny ako aj odpovedajúca štruktúra transkripčného aktivátora Pdr3p sú potrebné pre zabezpečenie normálnej expresie génu *PDR5* a rozvinutie fenoménu mnohonásobnej rezistencie. Stanovila sa susceptibilita klinických izolátov *C. glabrata* a delečných mutantov, s inaktivovanými génmi kódujúcimi proteíny zahrnutými v remodelingu chromatinu a v génovej expresii, na antimykotiká a látky vyvolávajúce oxidačný stres. Identifikovali sa dve nové mutácie v géne *CgPDR1* zodpovedné za hyperexpresiu efluxných púmp pre antimykotiká. Stanovila sa genetická príbuznosť, hydrofóbnosť bunkového povrchu, schopnosť vytvárať biofilm a produkovať extracelulárne proteínázy a fosfolipázy tak u klinických izolátov ako aj u delečných mutantov kvasiniek. Získané poznatky prispievajú k lepšiemu porozumeniu regulačných mechanizmov patogénnych kvasiniek súvisiacich s ich virulenciou a rezistenciou voči antifungálnym látkam, čo umožňuje hľadať nové účinnejšie terapeutické postupy v liečbe mykóz vyvolaných patogénnymi kvasinkami.

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

*Candida glabrata* is an opportunistic human fungal pathogen. The incidence of mycoses caused by this pathogenic yeast is still increasing. The results of this project contribute to functional genomics of *C. glabrata* by analyses of gene functions participating in regulation of the gene expression, virulence and resistance of cells to antifungal agents. Using transposon mutagenesis, it has been found that Rpd3p histone deacetylase involved in chromatin remodeling, Rom2p involved in cell wall integrity signaling pathway, and a proper structure of Pdr3p transcriptional activator are required for normal expression of the *PDR5* gene and the establishment of the multidrug resistance phenomenon. The susceptibility to antimycotics and agents inducing oxidative stress has been determined among *C. glabrata* clinical isolates and set of deletion mutants disrupted in genes encoding proteins involved in chromatin remodeling and gene expression. Two novel mutations responsible for multidrug resistance and drug efflux pump genes overexpression have been identified in the *CgPDR1* gene. The genetic relatedness, cell surface hydrophobicity, biofilm formation and ability to produce extracellular proteinases and phospholipases were determined among clinical isolates and set of deletion mutants. The results obtained contribute to better understanding of regulatory mechanisms involved in the control of virulence and drug resistance in pathogenic yeast facilitating the development of novel and more effective procedures for treatment of mycoses caused by pathogenic yeast species.

**Podpisom záverečnej karty riešiteľ vyjadruje svoj súhlas so zverejnením údajov v nej uvedených.**

Podpis zodp. riešiteľa: .....

Dátum: 27.9.2010

Podpis štatutárneho zástupcu: .....

Pečiatka: