

Formulár ZK - Záverečná karta projektu

Riešiteľ: Prof. RNDr. Július Šubík, DrSc.,	Evidenčné číslo projektu: LPP-0022-06
Názov projektu: Regulácia mnohonásobnej rezistencie proti antifungálnym látkam v patogénnych kvasinkách	

Na ktorých pracoviskách bol projekt riešený:	Prírodovedecká fakulta Univerzity Komenského v Bratislave
Ktoré zahraničné pracoviská spolupracovali pri riešení (názov, štát):	University of Vienna, Max F. Perutz laboratories, A-1030 Vienna, Austria

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 (uvedte i publikácie prijaté do tlače): Uvádzajte maximálne päť najvýznamnejších publikácií.	Batova M., Klobucnikova V., Oblasova Z., Gregan J., Zahradnik P., Hapala I., Subik J. (2010) Chemogenomic and transcriptome analysis identifies mode of action of the chemosensitizing agent CTBT. <i>BMC Genomics</i> , 11 : 153.
	Berila N, Subik J. (2010) Molecular analysis of <i>Candida glabrata</i> clinical isolates. <i>Mycopathologia</i> , 170 : 99-105.
	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.
	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.
	Batova M, Simockova M, Borecka S, Dzugasova V, Goffa E, Subik J. (2008) Functional characterization of the <i>CgPGS1</i> gene reveals a link between mitochondrial phospholipid homeostasis and drug resistance in <i>Candida glabrata</i> . <i>Curr Genet</i> 53 ; 313-322.
V čom vidíte uplatnenie výsledkov projektu:	V kvalitnom tréningu postdoktorandov, skvalitňovaní pedagogického procesu magisterského a doktorandského štúdia a vo vývoji nových liečebných postupov znižujúcich virulenciu a prekonávajúcich rezistenciu oportúnnych patogénnych kvasiniek <i>Candida glabrata</i>.

Charakteristika výsledkov

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

Riešený projekt, na modeli kvasiniek *Saccharomyces cerevisiae* a oportúnne patogénnych klinických izolátoch *Candida glabrata*, bol zameraný na štúdium molekulárnych mechanizmov rezistencie voči štruktúrne a funkčne odlišným antifungálnym látkam. Funkčná charakterizácia génu *PGS1* v *C. glabrata* pomohla odhaliť prepojenie medzi homeostázou mitochondriálnych fosfolipidov a rezistenciou voči antimykotikám. Komparatívna fenotypová a molekulárne analýza azol–rezistentných a azol-citlivých klinických izolátov *C. glabrata* viedla k identifikácii dvoch nových mutácií v géne *PDR1* kódujúcom transkripčný aktivátor, ktoré boli zodpovedné za hyperexpresiu efluxných púmp pre antimykotiká a rezistenciu buniek voči nim. Výsledky genotypizácie týchto izolátov poukázali na klonálny pôvod viacerých z nich v tej istej nemocnici. Uskutočnila sa miestne špecifická mutagenéza Asp853 v transkripčnom faktore ScPdr3p. Chemogenomická a transkriptómová analýza pomohla odhaliť spôsob účinku chemoscitlivujúcej zlúčeniny CTBT, ktorý je založený na indukovanej tvorbe superoxidu a iných reaktívnych druhoch kyslíka. V rámci projektu bola vypracovaná a úspešne obhájená dizertačná práca RNDr. M. Baťovej. Plánované ciele projektu boli v plnom rozsahu splnené.

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

This project was aimed at the study of the molecular mechanisms of drug resistance using model yeast *Saccharomyces cerevisiae* and opportunistic pathogenic *C. glabrata* clinical isolates. Functional characterization of the *PGS1* gene revealed a link between mitochondrial phospholipid homeostasis and drug resistance in *C. glabrata*. Comparative and molecular analyses of azole resistant and azole sensitive *C. glabrata* clinical isolates led to identification of two novel mutations in the *PDR1* gene encoding transcription factor that were responsible for overexpression of genes coding for drug efflux pumps and multidrug resistance. The results of *C. glabrata* clinical isolate genotyping pointed to a clonal origin of several azole resistant isolates originating from the same teaching hospital. A site-directed mutagenesis of Asp853 in Pdr3p transcription factor has been carried out. Chemogenomic and transcriptome analyses revealed the mode of action of the chemosensitising agent CTBT based on the induced production of superoxide and other reactive oxygen species. Monika Batova successfully defended her PhD thesis elaborated in the frame of this project. The objectives of the project as planned were completely fulfilled.

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

Podpis zodp. riešiteľa:

Dátum: 21. 9. 2010

Podpis štatutárneho zástupcu:

Pečiatka: