**Nové ligandy G-kvadruplexu c-myc**

Kužmová E.1, Kozák J.1, Kolář M.2, Hájek M. 1, Teplý F.1

*1 Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, v.v.i., Flemingovo náměstí 542/2, 16610 Praha 6, Česká Republika, kuzmova@uochb.cas.cz,* *kozak@uochb.cas.cz**,* *hajek@uochb.cas.cz**,* *teply@uochb.cas.cz*

 *2 Ústav molekulární genetiky AV ČR, v. v. i., Vídeňská 1083, 14220 Praha 4,Česká Republika, michal.kolar@img.cas.cz*

G-kvadruplexy jsou alternativní sekundární struktury DNA. V posledních letech se ukázalo, že mají důležitou regulační funkci v savčím genomu, a že jsou významně nabohacené v promotorových oblastech onkogenů jako jsou například c-Myc, VEGF, c-Kit, KRAS, BRAF. Vývoj ligandů schopných stabilizovat specifické G-kvadruplexy zmíněných onkogenů a tím ovlivnit jejich expresi je proto z terapeutického hlediska velmi žádoucí.

V této studii jsme se zabývali screeningem více než 1500 unikátních sloučenin a hledáním vhodných ligandů stabilizujícich c-Myc G-kvadruplex a downregulujících c-Myc onkogen, který je významně overexprimovaný ve většině lidských nádorů a příspívá k jejich vzniku minimálně ve 40%.

Primární screeningová strategie zahrnovala *in vitro* bezbuněčné experimenty – FRET melting esej a buněčné eseje – stanovení viability pomocí XTT na dvou buněčných liniích Burkittova lymfomu Raji a CA-46. U dvou nejzajímavějších látek byly dále změřeny CD spektra, která prokázala interakci s G-kvadruplexem. Jejich stabilizační účinek byl potvrzen pomocí polymerázové stop eseje. Dále byl testován jejich vliv na buněčný cyklus a schopnost inhibovat expresi *c-myc* genu na úrovni mRNA a proteinu ve vybraných nádorových liniích. V neposlední řadě byl pomocí microarray experimentu studován jejich účinek na celogenomové úrovni na Raji buňkách.

Podpořeno projektem InterBioMed LO1302 od Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy a Akademie věd České Republiky (RVO: 61388963)