



Záverečná karta projektu

Názov projektu

Evidenčné číslo projektu

APVV-0108-10

Identifikácia molekulových dráh riadených prostredníctvom hypoxia-indukovanej anhydrázy IX kyseliny uhličitej v nádorových bunkách

Zodpovedný riešiteľ **Juraj Kopáček**

Príjemca **Virologický ústav SAV**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

1. Virologický ústav SAV
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

- 1.
- 2.
- 3.

Udelené patenty/podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory, ktoré sú výsledkami projektu

- 1.
- 2.
- 3.

Najvýznamnejšie publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu – uveďte aj publikácie prijaté do tlače

1. Radvak, P., Repic, M., Svastova, E., Takacova, M., Csaderova, L., Strnad, H., Pastorek, J., Pastorekova, S., Kopacek, J. Suppression of carbonic anhydrase IX leads to aberrant focal adhesion and decreased invasion of tumor cells (2013) *Oncology Reports*, 29 (3), pp. 1147-1153. Cited 2/5 times. (2.191 - IF2012)
2. Csaderova, L., Debreova, M., Radvak, P., Stano, M., Vrestiakova, M., Kopacek, J., Pastorekova, S., Svastova, E. The effect of carbonic anhydrase IX on focal contacts during cell spreading and migration (2013) *Frontiers in Physiology*, 4 OCT, art. no. Article 271
3. Sedlakova, O., Svastova, E., Takacova, M., Kopacek, J., Pastorek, J., Pastorekova, S. Carbonic anhydrase IX, a hypoxia-induced catalytic component of the pH regulating

machinery in tumors (2014) *Frontiers in Physiology*, 4 JAN, art. no. Article 400

4. Kopacek J., Radvak P., Takacova M., Svastova E., Csaderova L., Stano M., Pastorekova S. Uncovering the signaling role of the carbonic anhydrase IX through RNA interference and gene profiling. Book of abstracts, 7th Conference on Experimental and Translational Oncology, April 20-24, 2012 Portorož.

5. Martin Benej, Eliška Švastová, Marko Repič, Monica Vitale, Nicola Zambrano, Andrea Scaloni, Juraj Kopáček, Silvia Pastoreková. Proteomický prístup ako nástroj pre podrobnejšiu charakterizáciu nádorového biomarkera: Metóda 2D-DIGE a karbonická anhydráza IX. Interaktívna Konferencia Mladých Vedcov 2013, Zborník abstraktov, OZ Preveda, ISBN 78-80-970712-4-0, pp.75.

Uplatnenie výsledkov projektu

Uplatnenie výsledkov projektu spočíva v lepšom pochopení úlohy CAIX v nádorovom mikroprostredí. Dáta z mikroarray a proteomických analýz je možné využiť ako súčasť širokospektrálnych porovnávaní dát z rôznych experimentálnych zdrojov. Z hľadiska potencionálneho využitia CAIX v terapii nádorov, naše výsledky podkrývajú signálne dráhy ovplyvnené CAIX s možným vplyvom na terapiu.

CHARAKTERISTIKA VÝSLEDKOV

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v slovenskom jazyku (max. 20 riadkov)

Riešenie projektu bolo rozdelené do troch etáp. V prvej etape boli pripravené HeLa a HT-1080 bunkové modely s inducibilnou shRNA namierenou voči Karbonickej anhydráze IX (CAIX). Po bližšej charakterizácii a overení funkčnosti boli tieto systémy využité na genomické a proteínové profilovanie. Identifikovali sme viacero génov diferencielne exprimovaných v bunkách so zníženou expresiou CAIX. Expresia týchto génov ovplyvnila viacero signálnych dráh. Medzi najvýznamnejšie patrí bunková adhézia ktorej ovplyvnenie sme potvrdili aj funkčnými testami. Proteomické analýzy na pripravených bunkových modeloch odhalili proteíny ktorých abundancia bola signifikantne ovplyvnená potlačením expresie proteínu CA IX. Identifikovali a následne na nádorových xenograftoch sme dokázali zníženú expresiu niektorých proteínov zahrnutých v glykolytickom nádorovom metabolizme.

Riešenie projektu prinieslo nové poznatky o molekulových dráhach, ktoré sú ovplyvnené expresiou CAIX v hypoxickom prostredí a podčiarkujú dôležitú úlohu CAIX, ako súčasti nádorového mikroprostredia.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v anglickom jazyku (max. 20 riadkov)

Implementation of the project was divided into three stages. In the first stage HeLa and HT-1080 cells culture models with inducible shRNA directed against carbonic anhydrase IX (CAIX) were prepared. After closer characterization and verification of the functionality these systems were used for genomic and protein profiling. We have identified a number of genes differentially expressed in cells with reduced expression of CAIX. Multiple signaling pathways were affected by the expression of these genes. The most important is cell adhesion which was also confirmed by the functional tests. Proteomic analysis of the prepared cell models revealed a protein whose abundance was significantly influenced by suppressing the of CA IX expression. By this approach we identified and subsequently confirmed on tumor xenografts, reduced expression of certain proteins involved in the glycolytic metabolism of the tumor.

This project has brought new knowledge about the molecular pathways that are affected by CAIX expression in hypoxic environment, emphasizing the important role of CAIX as part of the tumor microenvironment.

Svojím podpisom potvrdzujem, že údaje uvedené v záverečnej karte sú pravdivé a úplné a súhlasím s ich zverejnením.

Zodpovedný riešiteľ

MVDr. Juraj Kopáček, DrSc

V Bratislave 25.11.2014

Štatutárny zástupca príjemcu

MVDr. Juraj Kopáček, DrSc

V Bratislave 25.11.2014

.....
podpis zodpovedného riešiteľa

.....
podpis štatutárneho zástupcu príjemcu