



Záverečná karta projektu

Názov projektu Evidenčné číslo projektu **APVV-0045-11**

IP3 receptory, ich modulácia a funkcia v nádorových bunkách

Zodpovedný riešiteľ **Prof. Ing. Oľga Križanová, DrSc.**

Príjemca **Ústav molekulárnej fyziológie a genetiky SAV a Molekulárno-medicínske centrum SAV**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

1. Ústav molekulárnej fyziológie a genetiky SAV
2. Molekulárno-medicínske centrum SAV
- 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. Lencsova L., Hudecova S., Csaderova L., Markova J., Soltysova A., Pastorek M., Sedlak J., Wood M.E., Whiteman M., Ondrias K., Krizanova O. Sulphide signalling potentiates apoptosis through the up-regulation of IP3 receptors type 1 and 2. Acta Physiologica, 208, 350-361, 2013 (IF2014 – 4.381; počet citácií 6)
2. Hudecova S, Lencsova L, Csaderova L, Sedlak J, Bohacova V, Laukova M, Krizanova O. Isoproterenol accelerates apoptosis through the over-expression of the sodium/calcium exchanger in HeLa cells. Gen Physiol Biophys, 32, 311-323, 2013 (IF2014-1.173; počet citácií 1)
3. Krizanova O., Markova J., Pacak K., Skultety L., Soltysova A., Hudecova S. Triptolide

induces apoptosis through the SERCA 3 upregulation in PC12 cells. Gen Physiol Biophys, 33, 137-144, 2014 (IF2014-1.173; počet citácií 3)

4. Markova J., Hudecova S., Soltysova A., Sirova M., Csaderova L., Lencesova L., Ondrias K., Krizanova O. Sodium/calcium exchanger is up-regulated by sulfide signaling, forms complex with the beta1 and beta3, but not beta2 adrenergic receptors and induces apoptosis. Pflügers Archiv - European Journal of Physiology, 466; 1329-1342; 2014 (IF2014-4.101; počet citácií 4)

5. Krizanova O., Steliarova I., Csaderova L., Pastorek M., Hudecova S. Capsaicin induces apoptosis in PC12 cells through ER stress. Oncology Reports, 31, 581-588, 2014 (IF2014-2.301; počet citácií 1)

6. Soltysova A, Breza J, Takacova M, Feruszova J, Hudecova S, Novotna B, Rozborilova E, Pastorekova S, Kadasi L, Krizanova O. Deregulation of energetic metabolism in the clear cell renal cell carcinoma: a multiple pathway analysis based on microarray profiling Int J Oncol; 47: 287-295, 2015 (IF2014-3.025)

1. Krizanova O. Calcium transport in hypoxia. In Tumour Hypoxia: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. - Bratislava : SAS, 2012, p. 325-338. ISBN 978-80-224-1261-2

Uplatnenie výsledkov projektu

Úloha vápnika v nádorových bunkách je pomerne málo preštudovaná, zvlášť transport vápnika z endoplazmatického retikula. Ukazuje sa však, že zmeny práve v tomto transporte môžu zohrávať dôležitú úlohu pri indukcii apoptózy. Pochopenie mechanizmov, ktoré vedú k zvýšeniu uvoľnenia vápnika prenosne cez IP3 receptory by mohli byť podkladom na ďalší - aplikovaný - výskum, zameraný na vývoj nových tumor-supresívnych látok.

CHARAKTERISTIKA VÝSLEDKOV

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

Cieľom projektu bolo preskúmať úlohu jednotlivých typov IP3 receptorov a ich moduláciu v nádorových bunkách v normoxii a hypoxii. Zmeny koncentrácie vápnika v bunkových kompartmentoch sú dôležité pre zmenenú funkciu bunky. Modulácia vápnikových tokov pomocou zvýšenej expresie, alebo naopak, pomocou inhibície jednotlivých transportných systémov v nádorových bunkách môže byť základom pre ich zánik, alebo tiež pre ich väčšiu agresivitu. V rámci riešenia projektu sme na HeLa bunkách ukázali, že plynný transmitter sirovodík je zahrnutý v indukcii apoptózy, ktorá sa vyvolá uvoľnením vápnika z endoplazmatického retikula cez IP3 receptory typu 1 a 2. Na rovnakých bunkách sme pozorovali, že izoproterenol (beta adrenergický agonista) zvyšuje už vyvolanú apoptózu cez sodíkovo/vápnikový výmenník, ktorý spôsobil stres endoplazmatického retikula a aktivoval IP3 receptory.

V rámci riešenia projektu sme sa zaoberali aj účinkom triepoxid diterpenoidu Triptolidu, o ktorom sme v predchádzajúcich prácach zistili, že vyvoláva apoptózu. Naš predpoklad, že v indukcii apoptózy Triptolidom budú zahrnuté aj IP3 receptory sa nepotvrdil. Ukázali sme však, že na indukcii apoptózy je zodpovedná ATPáza SERCA3. Ďalšie naše práce jednoznačne ukázali, že na indukcii apoptózy sa vo veľkej miere podieľa ER stres, ktorý je charakterizovaný vyprázdňovaním vápnika z endoplazmatického retikula. Na tomto procese sa podieľa zmenená expresia a aktivita retikulárných vápnikových transportérov, ale aj transportérov lokalizovaných na plazmatickej membráne a zmenený energetický metabolizmus bunky.

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

Aim of this project was to evaluate the role of individual types of IP3 receptors and their modulation in tumor cells in normoxia and hypoxia. Modulation of the calcium concentration in

the individual cell's compartments is important for an altered function of the cell. Modulation of calcium fluxes through the increased expression, or on contrary, through the inhibition of the individual calcium transport systems in tumor cells might be a basis for their death, but also for their higher aggressiveness. In this project we have shown on HeLa cells that neurotransmitter H₂S is involved in the apoptosis induction, which is caused by the calcium release from the endoplasmic reticulum through the type 1 and 2 IP₃ receptors. Using the same cells we observed that isoproterenol (the beta adrenergic agonist) increased the apoptosis level through the sodium/calcium exchanger, which was able to cause an ER stress and activated IP₃ receptors.

In this project we also studied the effect of triepoxide diterpenoid Triptolide, which we already knew that induces apoptosis. Our proposal that IP₃ receptors are involved also in this mechanism, was not proved. Nevertheless, we have shown that ATPase SERCA 3 is deeply involved in this regulation. Our work further showed that ER stress, which is characterized by a calcium depletion from the endoplasmic reticulum is involved in the apoptosis induction. In the mechanism of apoptosis induction, altered reticular and plasma calcium transport systems are involved, together with the altered energetic mechanism of the cell.

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

Zodpovedný riešiteľ

Prof. Ing. Oľga Križanová, DrSc.

V Bratislava 26.01.2016

Štatutárny zástupca príjemcu

Prof. RNDr. Silvia Pastoreková, DrSc.

V Bratislave 27.01. 2016

.....
podpis zodpovedného riešiteľa

.....
podpis štatutárneho zástupcu príjemcu