



Záverečná karta projektu

Názov projektu

Evidenčné číslo projektu

APVV-0408-12

Galektíny a angiogenéza

Zodpovedný riešiteľ **prof. MVDr. Ján Mojžiš, DrSc**

Príjemca **Univerzita P.J. Šafárika v Košiciach**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

1. Ústav farmakológie, LF UPJŠ v Košiciach
- 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. Perželová V, Varinská L, Dvořánková B, Szabo P, Spurný P, Valach J, Mojžiš J, André S, Gabius HJ, Smetana K Jr, Gál P.: Extracellular matrix of galectin-1-exposed dermal and tumor-associated fibroblasts favors growth of human umbilical vein endothelial cells in vitro: a short report. *Anticancer Res.* 2014 34, 3991-6.
2. Varinska L, Gal P, Mojziso G, Mirossay L, Mojzis J.: Soy and Breast Cancer: Focus on Angiogenesis. *Int J Mol Sci.* 2015 16, 11728-11749,
3. Smetana K Jr, Szabo P, Gal P, André S, Gabius HJ, Kodet O, Dvořánková B. Emerging role of tissue lectins as microenvironmental effectors in tumors and wounds. *Histol Histopathol.* 2015 30, 293-309
4. Mateu R, Živicová V, Krejčí ED, Grim M, Strnad H, Vlček Č, Kolář M, Lacina L, Gál P,

Borský J, Smetana K Jr, Dvořánková B. Functional differences between neonatal and adult fibroblasts and keratinocytes: Donor age affects epithelial-mesenchymal crosstalk in vitro. *Int J Mol Med.* 2016 38, 1063-74.

5. Varinska L, Kubatka P, Mojzis J, Zulli A, Gazdikova K, Zubor P, Büsselberg D, Caprnda M, Opatrilova R, Gasparova I, Klabusay M, Pec M, Fibach E, Adamek M, Kruzliak P.: Angiomodulators in cancer therapy: New perspectives. *Biomed Pharmacother.* 89, 578-590, 2017

Uplatnenie výsledkov projektu

Angiogenéza je proces pozostávajúci z viacerých kľúčových krokov ovplyvnený početnými pozitívnymi a negatívnymi regulátormi, medzi ktoré, ako ukazujú najnovšie poznatky, patria aj galektíny. V našom projekte sme preukázali vplyv viacerých galektínov (1, 3 a 8) na niektoré kroky angiogenézy. Získané výsledky dávajú nový pohľad na pochopenie mechanizmov medzibunkových interakcií ako aj racionálny základ pre animálne štúdie, čo je nevyhnutné pre navrhnutie novej stratégie terapie nádorov.

CHARAKTERISTIKA VÝSLEDKOV

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

Vzhľadom na stanovené ciele je možné konštatovať, že všetky kľúčové ciele boli splnené. Medzi najvýznamnejšie výsledky je možné považovať zistenie, že kombinácia Gal-8 a VEGF významne stimulovala proliferáciu endotelových buniek v porovnaní so samotným rastovým faktorom, resp. samotným Gal-8.

Ďalej sme zistili, že Gal-8 v kombinácii s VEGF významne znižoval expresiu génu COL18A1, ktorý kóduje kolagén typu XVIII, patriaceho medzi proteíny extracelulárnej matrice (ECM) a génu kodujúceho matrix metaloproteinázu-14 (MMP14), aktivita ktorej je dôležitá pre VEGF-stimulovanú angiogenézu. Tieto účinky neboli preukázané po stimulácii s bFGF, čo naznačuje istú špecifitu Gal-8 voči VEGF dráhe.

Naviac sme zistili, že Gal-1 a Gal-3 významne ovplyvnili expresiu početných génov zapojených do angiogenézy (Gal-1 - 6 génov, Gal-3 - 32 génov).

Okrem štúdia potenciálneho zapojenia sa galektínov do procesu angiogenézy, sme sa v našej práci zamerali aj na štúdium úlohy galektínov v medzibunkových interakciách. Zistili sme, že Gal-1 je schopný nastimulovať produkciu ECM u nenádorových aj u nádorových fibroblastoch, ktorá bola vhodná pre rast endotelových buniek. Okrem Gal-1 sme sledovali aj vplyv Gal-8 na produkciu ECM. Na rozdiel od Gal-1 došlo k výraznej stimulácii tvorby ECM len u nádorových fibroblastov. Pre aktivitu Gal-1 pri stimulácii tvorby ECM fibroblastmi sme preukázali dôležitosť karbohydrát-rozoznávajúcej domény CRD. Preukázali sme aj rozdielny vplyv Gal-1 a Gal-3 na tvorbu ECM s následným ovplyvnením rastu keratinocytov, čo poukazuje na rozdielne úlohy jednotlivých galektínov v nádorovom mikroprostredí.

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

It can be stated that all key aims were met. The most important result we have found is that the combination of Gal-8 and VEGF significantly stimulated the proliferation of endothelial cells (EC) compared to the VEGF or Gal-8 alone. Furthermore, we have found that Gal-8 in combination with VEGF significantly reduced the expression of the COL18A1 gene which encodes collagen of the type XVIII, a protein of extracellular matrix (ECM) and matrix metalloproteinase-14 matrix (MMP14) involved in VEGF-stimulated angiogenesis. These effects were not demonstrated after stimulation with bFGF, suggesting some Gal-8 specificity against the VEGF pathway.

Moreover, we found that Gal-1 and Gal-3 significantly affected the expression of numerous genes involved in angiogenesis (Gal-1; 6 genes, Gal-3; 32 genes).

In addition to study of the potential involvement of galectins in the process of angiogenesis,

we have also studied the role of galectins in intercellular interactions. We have found that Gal-1 is able to stimulate ECM production in both non-cancer and cancer-associated fibroblasts (CAF), which was suitable for EC growth. In addition to Gal-1, Gal-8 stimulated ECM production only in CAF. Moreover, we demonstrated the importance of the carbohydrate-recognizing CRD domain for Gal-1-induced production of ECM by fibroblasts. We also documented a different effect of Gal-1 and Gal-3 on ECM formation, with subsequent keratinocyte growth, indicating the different roles of individual galectins in the tumor microenvironment.

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

Zodpovedný riešiteľ

prof. MVDr. Ján Mojžiš, DrS.

V Košiciach 18.10.2017

Štatutárny zástupca príjemcu

prof. RNDr. Pavol Sovák, CSc.

V Košiciach 25.10.2017

.....
podpis zodpovedného riešiteľa

.....
podpis štatutárneho zástupcu príjemcu