

Záverečná karta projektu

Názov projektu

Evidenčné číslo projektu **APVV-0658-11**

Karbonická anhydráza IX ako funkčný komponent nádorovej progresie: úloha v epitelovo-mezenchýmovaj tranzícii a v prenose medzibunkových signálov

Zodpovedný riešiteľ **prof. RNDr. Silvia Pastoreková, DrSc.**

Príjemca **Virologický ústav, Biomedicínske centrum SAV**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

1. Virologický ústav, Biomedicínske centrum SAV
2. Ústav polymérov SAV
- 3.
- 4.
- 5.

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

1. Regionálne centrum aplikovanej molekulárnej onkológie, Masarykov onkologický ústav, Brno, Česká republika
- 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. 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. *Front Physiol.* 2013 Oct 1;4:271
2. Svastova E, Pastorekova S. Carbonic anhydrase IX: a hypoxia-controlled "catalyst" of cell migration. *Cell Adh Migr.* 2013 Mar-Apr;7(2):226-31.
3. Takacova M, Bullova P, Simko V, Skvarkova L, Poturnajova M, Feketeova L, Babal P, Kivela AJ, Kuopio T, Kopacek J, Pastorek J, Parkkila S, Pastorekova S. Expression pattern of carbonic anhydrase IX in Medullary thyroid carcinoma supports a role for RET-mediated

activation of the HIF pathway. Am J Pathol. 2014 Apr;184(4):953-65.

4. 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. Front Physiol. 2014 Jan 8;4:400. doi: 10.3389/fphys.2013.00400.

5. Pastorek J, Pastorekova S. Hypoxia-induced carbonic anhydrase IX as a target for cancer therapy: From biology to clinical use. Semin Cancer Biol. 2014 Aug 10. pii: S1044-579X(14)00099-6. doi: 10.1016/j.semcancer.2014.08.002. IF=9.143

Uplatnenie výsledkov projektu

Výsledky sú potenciálne uplatniteľné v diagnostike a protinádorovej terapii.

CHARAKTERISTIKA VÝSLEDKOV

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

(a) Ukázali sme, že proteín CA IX prispieva k regulácii epitelovo-mezenchymálnej tranzície tým, že kontroluje fokálnu adhéziu v procese migrácie a invazívnosti nádorových buniek a že na to využíva katalytickú doménu. Zároveň pomocou proteoglykánom podobnej domény reguluje prichytenie a rozloženie nádorových buniek na pevnom podklade. (b) Zistili sme, že na schopnostiach molekuly CA IX riadiť tieto procesy sa podieľajú aj posttranslačné modifikácie CA IX, vrátane glykozylácie a fosforylácie, a sú na to potrebné aj sekvenčné motívy, ktoré regulujú odštiepovanie extracelulárnej časti molekuly CA IX. (c) Dokázali sme, že ektodoména CA IX funguje ako parakrinný signál a ovplyvňuje fenotyp nádorových buniek ako aj vnútrobunkovú signalizáciu. Aktivuje transkripčné factory spojené s kmeňovým fenotypom a výrazne ovplyvňuje sekretóm nádorových buniek. (d) CA IX-sprostredkovanú adhéziu na podklad je možné inhibovať protilátkou M75 voči N-terminálnej časti molekuly, protilátka VII/20 voči katalytickej doména zas inhibuje dynamické fokálne kontakty a tým spomaľuje migráciu/invazívnosť. (e) Pripravili sme mikrokapsuly, z ktorých je kontinuálne počas niekoľkých dní uvoľňovaná protilátka voči CA IX a to prednostne v kyslom prostredí typickom pre nádorové tkanivá. Táto protilátka má zachované väzbové vlastnosti a schopnosť indukovať internalizáciu CA IX. Tieto častice sú teda potenciálne využiteľné v protinádorovej imunoterapii. (f) Dokázali sme, že CA IX ovplyvňuje expresiu glykolytických enzýmov a tým reguluje metabolizmus nádorových buniek vystavených hypoxii. (g) Acidóza redukuje uvoľňovanie ektodomény CA IX z povrchu nádorových buniek a tým pravdepodobne podporuje prežívanie nádorových buniek v stresových podmienkach

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

(a) We demonstrated that the CA IX protein contributes to regulation of epithelial-mesenchymal transition through control of focal adhesion during migration/invasion using the catalytic domain. At the same time, through proteoglycan-like domain it regulated adhesion and spreading of tumor cells to solid support. (b) We found that these CA IX functions depend on correct posttranslational modifications including glycosylation/phosphorylation and on proper cleavage of the ectodomain. (c) We showed that the CA IX ectodomain mediates paracrine signal modulating tumor phenotype and intracellular pathways via activation of transcription factors linked with stemness and modulation of secretome. (d) CA IX-mediated adhesion can be inhibited by M75 monoclonal antibody binding to the N-terminal part of the molecule, whereas VII/20 antibody specific for the catalytic domain can inhibit migration/invasion. (e) We prepared microcapsules continuously releasing antibodies specific for CA IX predominantly in acidic conditions typical for tumor tissues. The antibodies retain binding and internalization properties and are therefore potentially applicable to antitumor immunotherapy. (f) We demonstrated that CA IX supports expression of glycolytic enzymes and regulates metabolism of tumor cells exposed to hypoxia. (g) Acidosis decreases shedding

of the CA IX ectodomain from the surface of tumor cells and thereby presumably supports survival of cells in stressful conditions.

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

Zodpovedný riešiteľ

prof. RNDr. Silvia Pastoreková, DrSc.

V Bratislave 29. 01. 2016

Štatutárny zástupca príjemcu

MVDr. Juraj Kopáček, DrSc.

V Bratislave 29. 01. 2016

.....
podpis zodpovedného riešiteľa

.....
podpis štatutárneho zástupcu príjemcu