



## Záverečná karta projektu

Názov projektu

Evidenčné číslo projektu **APVV –0893–11**

**Molekulárne mechanizmy spolupôsobenia stresových hormónov a hypoxie v nádorových bunkách: vplyv na expresiu a funkciu nádorového proteínu CA IX**

Zodpovedný riešiteľ **RNDr.Lucia Csáderová, PhD**

Príjemca **Virologický ústav SAV**

### Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

1. Virologický ústav SAV
2. Ústav molekulárnej fyziológie a genetiky
- 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. DITTE, Zuzana - DITTE, Peter - LABUDOVIČOVÁ, Martina - ŠIMKO, Veronika - JULIANO, Filippo - ZAŤOVIČOVÁ, Miriam - CSÁDEROVÁ, Lucia - PASTOREKOVÁ, Silvia - PASTOREK, Jaromír. Carnosine inhibits carbonic anhydrase IX-mediated extracellular acidosis and suppresses growth of HeLa tumor xenografts. In BMC Cancer, 2014, vol. 14, no. 1, p. 358-370. (3.319 - IF2013). (2014 - Current Contents). ISSN 1471-2407. Typ: ADCA
2. PASTOREK, Jaromír - PASTOREKOVÁ, Silvia. Hypoxia-induced carbonic anhydrase IX as a target for cancer therapy: From biology to clinical use. In Seminars in Cancer Biology, 2014, vol., p. (9.143 - IF2013). (2014 - Current Contents). ISSN 1044-579X. Typ: ADCA
3. SEDLÁKOVÁ, Oľga - ŠVASTOVÁ, Eliška - TAKÁČOVÁ, Martina - KOPÁČEK, Juraj -

PASTOREK, Jaromír - PASTOREKOVÁ, Silvia. Carbonic anhydrase IX, a hypoxia-induced catalytic component of the pH regulating machinery in tumors. In *Frontiers in Physiology*, 2014, vol. 4, no. 400, p. 1 - 14. (2014 - SCOPUS). ISSN 1664-042X. Typ: ADCB

4. ŠIMKO, Veronika - LABUDOVIČOVÁ, Martina - CSÁDEROVÁ, Lucia - ZAŤOVIČOVÁ, Miriam - JULIANO, Filippo - DITTE, Zuzana - DITTE, Peter - PASTOREK, Jaromír. New aspects of the regulation of function of tumor associated carbonic anhydrase IX. In 1st ISCAM Meeting - 5th ISPDC Meeting - Cancer metabolism: mechanisms, consequences and therapeutic opportunities, Smolenice castle near Bratislava, Slovakia, 2014, p. 44 - 45. Typ: AFFA - prednáška

5. ŠIMKO, Veronika - CSÁDEROVÁ, Lucia - LABUDOVIČOVÁ, Martina - PASTOREK, Jaromír. Hypoxia - mediated regulation of cAMP : a molecule involved in the activation of the tumor associated carbonic anhydrase IX. In *Hypoxia: From Basic Mechanisms to Therapeutics*. - Dublin , Ireland : Royal Dublin Society, 2015, p. 55

### **Uplatnenie výsledkov projektu**

Výsledky projektu týkajúce sa výskytu beta adrenoreceptorov v kolorektálnom tkanive sa môžu uplatniť pri sledovaní vplyvu komorbidít u pacientov s kolorektálnymi karcinómami, ktorí boli liečení antagonistami beta adrenoreceptorov a pri posudzovaní vplyvu týchto látok na priebeh kolorektálneho nádorového ochorenia. Štúdium vplyvu dexametazónu, látky bežne používanej na potlačenie vedľajších účinkov pri chemoterapii viacerých typov nádorov, poukazuje na dôležitosť zohľadnenia efektu tejto podpornej liečby na hladinu CA IX a následnú plánovanú terapiu. Súčasne sa nám podarilo poukázať na ďalší mechanizmus, ktorým môže byť prostredníctvom rozpojenia transportného metabolónu znížená aktivita CA IX, čo môže zásadným spôsobom ovplyvniť vývoj nových inhibítorov CA IX.

### **CHARAKTERISTIKA VÝSLEDKOV**

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

Riešením tohto projektu sa nám podarilo prispieť k ozrejmieniu ďalších mechanizmov regulácie nádorovo asociovaného proteínu CA IX. Ukázali sme vplyv inhibítorov beta adrenoreceptorov na hladinu a aktivitu CA IX, odhalili sme nové interakcie medzi CA IX, sodíkovovo-vápnikovým výmenníkom a beta receptormi, ktoré majú funkčné dôsledky na reguláciu vnútrobunkového pH. Získali sme nové informácie o lokalizácii a expresii beta adrenoreceptorov a súvis medzi CA IX a adrenoreceptormi v nádorových kolorektálnych tkanivách a bunkových líniách z nich odvodených. Popísali sme nový mechanizmus, ktorým hypoxia ovplyvňuje cAMP/PKA signalizáciu, ktorá je priamo zapojená aj do aktivácie CA IX. Ide o reguláciu transkripcie dvoch izoform adenylátcykláz (AC VI a VII) HIF-1 závislým mechanizmom, s dôsledkami na množstvo cAMP, aktivitu PKA a biologické vlastnosti buniek v hypoxii. Podrobne sme študovali aj signalizáciu cez aktivované glukokortikoidové receptory. Ukázali sme vplyv klinicky používaného syntetického glukokortikoidu dexametazónu na hladinu CA IX v hypoxických podmienkach v 2D a 3D bunkových modeloch a naznačili sme existenciu NFkB-závislého mechanizmu regulácie CA IX v prítomnosti dexametazónu. Ciele projektu boli naplnené, náš výskum priniesol nové poznatky o mechanizmoch spolupôsobenia stresových hormónov a hypoxie v nádorových bunkách a ich vplyve na proteín CA IX. Všetky dosiahnuté výsledky priamo poukazujú na súvis medzi hypoxickým nádorovým markerom CA IX a chronickým stresom.

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

Implementation of this project has contributed to the elucidation of new mechanisms of the regulation of tumor associated CA IX protein. We showed an influence of beta adrenoreceptor inhibitors on the level and activity of CA IX, revealed new interactions among CA IX, sodium-calcium exchanger and beta adrenoreceptors which had functional consequences on intracellular pH regulation. We gathered novel information about the localization and

expression of beta adrenoreceptors and about a relation between CA IX and adrenoreceptors in colorectal tumor tissues and cell lines derived from them. We described a new mechanism by which hypoxia influences cAMP/PKA signaling, directly involved also in CA IX activation. The mechanism consists in the regulation of the transcription of two isoforms of adenylyl cyclases (AC VI and VII) in HIF-1 dependent manner, with consequences for cAMP amount, PKA activity and biological properties of cells in hypoxia. We also studied in detail the signaling via activated glucocorticoid receptors. We showed an effect of clinically used synthetic glucocorticoid dexamethasone on CA IX level under hypoxic conditions in 2D and 3D cellular models and suggested the existence of NFkB-dependent mechanism of CA IX regulation in the presence of dexamethasone. Project goals have been fulfilled, our research have brought new knowledge of mechanisms of the interaction of stress hormones and hypoxia in tumor cells and of their influence on CA IX. All obtained results directly point to a connection between hypoxic tumor marker CA IX and chronic stress.

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

**Zodpovedný riešiteľ**

RNDr. Lucia Csáderová, PhD.

V Bratislave 29. 01. 2016

**Štatutárny zástupca príjemcu**

Prof. RNDr. Silvia Pastoreková, DrSc.

V Bratislave 29. 01. 2016

.....  
podpis zodpovedného riešiteľa

.....  
podpis štatutárneho zástupcu príjemcu