

Záverečná karta projektu

Názov projektu **Sulfidová signalizácia ako potenciálny mechanizmus pri liečbe nádorov** Evidenčné číslo projektu **APVV-14-0351**

Zodpovedný riešiteľ **RNDr. Soňa Hudecová, CSc.**
Príjemca **Biomedicínske centrum SAV - Ústav klinického a translačného výskumu**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

Ústav klinického a translačného výskumu, Biomedicínske centrum SAV
Dúbravská c.9
845 45 Bratislava

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

Nebolo

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

Nemáme

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

1. Szadvari I, Hudecova S, Chovancova B, Matuskova M, Cholujova D, Lencesova L, Valerian D, Ondrias K, Babula P, Krizanova O. Sodium/calcium exchanger is involved in apoptosis induced by H(2)S in tumor cells through decreased levels of intracellular pH. Nitric Oxide. 2019 Jun 1;87:1-9. doi: 10.1016/j.niox.2019.02.011.
2. Breza J Jr, Soltysova A, Hudecova S, Penesova A, Szadvari I, Babula P, Chovancova B, Lencesova L, Pos O, Breza J, Ondrias K, Krizanova O. Endogenous H(2)S producing enzymes are involved in apoptosis induction in clear cell renal cell carcinoma. BMC Cancer. 2018 May 24;18(1):591. doi: 10.1186/s12885-018-4508-1.
3. Misak A, Grman M, Bacova Z, Rezuchova I, Hudecova S, Ondriasova E, Krizanova O, Brezova V, Chovanec M, Ondrias K. Polysulfides and products of H(2)S/S-nitrosoglutathione in comparison to H(2)S, glutathione and antioxidant Trolox are potent scavengers of superoxide anion radical and produce hydroxyl radical by decomposition of H(2)O(2). Nitric Oxide. 2018 Jun 1;76:136-151. doi: 10.1016/j.niox.2017.09.006.
4. Kubickova J, Hudecova S, Csaderova L, Soltysova A, Lichvarova L, Lencesova L, Babula P, Krizanova O. Slow sulfide donor GYY4137 differentiates NG108-15 neuronal cells through different intracellular transporters than dbcAMP. Neuroscience. 2016 Jun 14;325:100-10. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.03.057.

5. Lencesova L, Vlcek M, Krizanova O, Hudecova S. Hypoxic conditions increases H₂S-induced ER stress in A2870 cells. Mol Cell Biochem. 2016 Mar;414(1-2):67-76. doi: 10.1007/s11010-016-2659-4.

6. Novotna B, Takacova M, Hudecova S, Lencesova L, Breza J Jr, Misak A, Csaderova L, Pastorekova S, Krizanova O, Breza J. Activation of the ER stress and calcium signaling in angiomyolipoma. Neoplasma. 2016;63(5):687-95. doi: 10.4149/neo_2016_505.

Uplatnenie výsledkov projektu

Naše výsledky prispeli k objasneniu mechanizmu pôsobenia sirovodíka ako signálnej molekuly v rôznych typoch nádorových buniek - prsníkových, kolorektálnych a obličkových. Tieto poznatky majú prevažne charakter základného výskumu, ale poznatky získané priamo z nádorového tkaniva pacientov by mohli byť v budúcnosti využité pre vývoj nového typu liečiv.

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

V priebehu riešenia projektu sme zistili že enzýmy CBS a CSE ktoré sú endogénnymi producentami sirovodíka v bunkách, majú protektívny účinok v metabolizme nádorových buniek počas hypoxie. V hypoxických podmienkach sa v nádorových bunkách menia toky vápnika - vyprázdňuje sa endoplazmatické retikulum a zvyšuje sa koncentrácia vápnikových iónov v cytoplazme, ako aj obsah reaktívnych druhov kyslíka (ROS). Tieto procesy sú pre bunky nepriaznivé a preto sa spúšťa expresia molekúl, ktoré slúžia ako antioxidanty a požierače (scavengers) škodlivých radikálov, pričom sirovodík sprostredkuje mnohé reakcie ktoré vedú k vzniku scavengerov. V tomto zmysle sme ukázali, že polysulfidy a produkty H₂S/S-nitrozoglutatiónových reakcií (S/GSNO) inhibujú apoptózu (programovanú bunkovú smrť) v nádorových bunkách podrobených oxidačnému stresu. Nádorové bunky majú oproti normálnym typom buniek zrýchlený metabolizmus a preto aj potreba odstraňovania radikálov je v ich metabolizme zabezpečená vo zvýšenej miere. Zistili sme, že zvýšená expresia CBS a CSE enzýmov v nádorových bunkách vystavených hypoxii je riadená nielen hypoxiou indukovateľným faktorom 1A (HIF1A), ale zrejme aj transkripčnými faktormi SP1/3 a NF- κ B. V prípade tretieho enzýmu zodpovedného za vnútrobunkovú syntézu sirovodíka - MPST sme ukázali, že sa počas hypoxie v nádorových bunkách nezvyšuje jeho expresia, ale sa enzým translokuje z mitochondrií do jadra buniek. Utlmením expresie enzýmov CBS, CSE a MPST v nádorových bunkách vystavených hypoxii dochádza v nich k zvyšovaniu programovanej bunkovej smrti - apoptóze. Ďalej sme dokázali, že externe pridaný sirovodík k nádorovým bunkám znižuje hodnoty vnútrobunkového pH a porušuje schopnosť nádorových buniek tieto hodnoty vyrovnávať, čo je spôsobené rozpadom komplexu NCX1/NHE1 výmenníkov.

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

In process of solving project, we have shown that intracellular producing hydrogen sulphide enzymes CBS and CSE have protective effect on the metabolism of cancer cells under hypoxia. Intracellular calcium flows are changed in cancer cells under hypoxic conditions - endoplasmic reticulum is depleted and levels of calcium ions and reactive oxygen species (ROS) are elevated in the cytoplasm. These processes are unfavorable for cells and expression of molecules serving as antioxidants and scavengers is activated.

The hydrogen sulphide is mediating several reactions which are inducing formation of scavengers. In the sense of this fact, we have shown that polysulphides and products of H₂S/S-nitrosoglutathion reactions (S/GSNO) are inhibiting apoptosis in cancer cells undergoing oxidative stress. Cancer cells are typical through high rate of metabolism and also elevated need of radical clearance is assured. We have found that elevated expression of CBS and CSE enzymes in cancer cells under hypoxia is regulated not only by HIF1A, but probably also by transcriptional factors SP1/3 and NF- κ B. In the case of the third enzyme responsible for intracellular hydrogen sulphide production - MPST, we have shown that its expression is not elevated in hypoxia, but this enzyme is translocated from mitochondria to the nuclei of cells. Silencing of CBS, CSE and MPST in cancer cells in hypoxia is leading to elevated apoptosis. We have also shown that external added hydrogen sulphide decreases

intracellular pH levels in cancer cells. Cancer cells are notable to compensate it because of decomposition of NCX1/NHE1 functional complex.