

Záverečná karta projektu

Názov projektu Evidenčné číslo projektu **APVV-15-0303**
Obranné mechanizmy neoplastických buniek proti chemickému stresu

Zodpovedný riešiteľ **prof. Ing. Albert Breier, DrSc.**
Príjemca **Slovenská technická univerzita v Bratislave - Fakulta chemickej a potravinárskej technológie**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

Žiadateľ: Fakulta chemickej a potravinárskej technológie STU v Bratislave
Partner: Ústav molekulárnej fyziológie a genetiky CBv SAV

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

Nie je

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

Patenty neboli plánované ani nevznikli.

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

Zahraničné publikácie evidované vo WOS a CC:

1. Pavlikova L, Seres M, Hano M, Bohacova V, Sevcikova I, Kyca T, Breier A, Sulova Z. L1210 cells overexpressing abcb1 drug transporters are resistant to inhibitors of the n- and o-glycosylation of proteins. *Molecules*. 22 (2017) pii: E1104. Citácie 1
2. Hano M, Tomášová L, Šereš M, Pavlíková L, Breier A, Sulová Z. Interplay between p-glycoprotein expression and resistance to endoplasmic reticulum stressors. *Molecules*. 23 (2018) pii: E337. Citácie: 13
3. Bohacova V, Seres M, Pavlikova L, Kontar S, Cagala M, Bobal P, Otevrel J, Brtko J, Sulova Z, Breier A. Triorganotin derivatives induce cell death effects on I1210 leukemia cells at submicromolar concentrations independently of p-glycoprotein expression. *Molecules*. 23 (2018) pii: E1053 Citácie: 1
4. Elefantova K, Lakatos B, Kubickova J, Sulova Z, Breier A. Detection of the mitochondrial membrane potential by the cationic dye jc-1 in I1210 cells with massive overexpression of the plasma membrane abcb1 drug transporter. *Int J Mol Sci*. 2018 Jul 7;19(7). pii: E1985 Citácie: 14
5. Kubíčková J, Elefantová K, Pavlikova P, Cagala M, Šereš M, Šafář P, Marchalín Š, Ďurišová K, Boháčová V, Sulova Z, Lakatoš B, Breier A, Olejníková P. Screening of phenanthroquinolizidine alkaloid derivatives for inducing cell death of I1210 leukemia cells with negative and positive p-glycoprotein expression. *Molecules* 2019, 24(11), 212 Citácie 1
6. Šereš M, Pavlíková L, Boháčová V, Kyca T, Borovská I, Lakatoš B, Breier A, Sulová Z. Overexpression of grp78/bip in p-glycoprotein-positive I1210 cells is responsible for altered

response of cells to tunicamycin as a stressor of the endoplasmic reticulum. *Cells* 2020, 9(4), 890

7. Kontar S, Imrichova D, Bertova A, Mackova K, Poturnayova A, Sulova Z, Breier A. Cell death effects induced by sulforaphane and allyl isothiocyanate on p-glycoprotein positive and negative variants in I1210 cells. *Molecules* 2020, 25(9), 2093. Citácie 2

8. Cagala M, Pavlikova L, Seres M, Kadlecikova K, Breier A Sulova Z. Development of resistance to endoplasmic reticulum stress-inducing agents in mouse leukemic I1210 cells. *Molecules* 2020, 25(11), 2517

Domáce publikácie evidované vo WOS a CC:

1. Pavlikova, L., – Seres, M., – Imrichova, D., – Hano, M., – Rusnak, A., – Zamorova, M., – Katrlík, J., Breier, A., Sulova, Z. The expression of P-gp in leukemia cells is associated with cross-resistance to protein N-glycosylation inhibitor tunicamycin. *Gen. Physiol. Biophys.* ISSN 0028-2685, 2016, vol. 35, no. 4, p. 497-510. . Citácie: 1

2. Kocibalova Z, Guzyova M, Imrichova D, Sulova Z, Breier A. Overexpression of the ABCB1 drug transporter in acute myeloid leukemia cells is associated with downregulation of latrophilin-1. *Gen Physiol Biophys.* 2018 May;37(3):353-357. Citácie 1

Uplatnenie výsledkov projektu

Projekt bol orientovaný na výskum mechanizmov, ktoré sa uplatňujú pri rozvoji rezistencie leukemických buniek na lieky. Získali sme viaceré originálne výsledky, ktoré sme publikovali v 10 prácach v CC časopisoch s impakt-faktorom podľa WOS. Za zmienku stojí, že tieto práce boli doteraz 35krát citované (podľa WOS). Výsledky rozširujú naše poznanie o vzájomnej prepojenosti mechanizmov odpovedi buniek na cytotoxické látky. Výsledky majú aj potenciál byť využité pri aplikovanom výskume pre využitie v klinickej medicíne. Napr. zistené skutočnosti o recipročnej expresii P-glykoproteínu a latrofilínu 1 v bunkách akútnej myeloidnej leukémie by mohli byť v budúcnosti využité pre diagnostické účely. Nemožno opomenúť význam riešenia projektu pre vzdelávanie v rámci II. a III. stupňa vysokoškolského vzdelávania. Len z pohľadu roku 2020 na problematike obhájili doktorandské dizertačné práce 2 študenti programu biochémie a diplomové práce 3 študenti programu Biochémie a biomedicínske technológie.

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

Pri riešení projektu sme získali viacero prioritných výsledkov ktoré sme publikovali v 10 in extenso prácach.

Medzi najdôležitejšie zistenia patrí:

1. Dôkaz, že po blokovaní N-glykozylácie tunikamycínom je v bunkách P-glykoproteín neglykozylovaný, avšak sa v ubikvitinovanej forme zabudováva do plazmatickej membrány;
2. V ľudských bunkách akútnej myeloidnej leukémie expresia P-gp vedie k potlačeniu expresie latrofilínu, ktorý bol nedávno popísaný ako typický pre malignanciu v myeloidnej línii;
3. Dokázali sme, že expresia P-gp v leukemických bunkách nevedie k zmenám mitochondriálneho membránového potenciálu;
4. Presne sme charakterizovali cytotoxický účinok triorganocínových derivátov, derivátov fenantrocholinolizidínových alkaloidov a dvoch prírodných alifatických izotiokyánátov v závislosti od expresie P-gp;
5. Dokázali sme, že expresia P-gp v leukemických bunkách vyvoláva rezistenciu voči stresu endoplazmatického retikula, čo je spôsobené zvýšenou hladinou molekulárneho šperónu GRP78/BiP;
6. Pripravili sme varianty leukemických buniek rezistentných na stresory endoplazmatického retikula.

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

In the project solving, we obtained several priority results, which we published in 10 in extenso papers.

The most important findings include:

1. Evidence that after blocking N-glycosylation by tunicamycin, P-glycoprotein is non-glycosylated in cells but is incorporated into the plasma membrane in ubiquitinated form;

2. In human acute myeloid leukemia cells, P-gp expression leads to suppression of latrophilin expression, which has recently been described as typical of malignancy in the myeloid lineage;
3. We have shown that the expression of P-gp in leukemic cells does not lead to changes in mitochondrial membrane potential;
4. We accurately characterized the cytotoxic effect of triorganocin derivatives, phenanthroquinolizidine alkaloid derivatives and two natural aliphatic isothiocyanates depending on the expression of P-gp;
5. We have shown that the expression of P-gp in leukemic cells induces resistance to endoplasmic reticulum stress due to increased levels of GRP78 / BiP molecular chaperone;
6. We prepared variants of leukemic cells resistant to endoplasmic reticulum stressors.