

Záverečná karta projektu

Názov projektu Evidenčné číslo projektu **APVV-15-0697****Úloha CA IX v adaptácii na nádorové mikroprostredie a v rezistencii na protinádorovú terapiu: molekulárne mechanizmy a klinické implikácie**Zodpovedný riešiteľ **prof. RNDr. Silvia Pastoreková, DrSc.**Príjemca **Biomedicínske centrum SAV - Virologický ústav**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

Biomedicínske centrum SAV

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

RECAMO, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic
Institute of Pharmacology and Toxicology, RWTH Aachen University, Germany
The Ohio State University Wexner Medical Center and OSU Comprehensive Cancer Center, Columbus, Ohio, USA
National Research Council, Naples, Italy
Università degli Studi di Napoli Federico II, Naples, Italy
CEINGE Biotecnologie Avanzate, Naples, Italy
Erasmus MC Cancer Institute, University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, The Netherlands
Princess Maxima Center for Pediatric Oncology, Utrecht, The Netherlands
Inserm, Université François-Rabelais, Tours, France
Institut de Recherche Expérimentale et Clinique (IREC), Université Catholique de Louvain (UCL), Brussels, Belgium
H. Lee Moffitt Cancer Center, 12902 Magnolia Avenue, Tampa, FL, 33612, USA
University of Kaiserslautern, Kaiserslautern, Germany

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

V súvislosti s riešením tohto projektu nevznikol žiadny predmet duševného vlastníctva, výsledky projektu boli publikované vo verejne dostupných zdrojoch.

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

KAJANOVÁ, Ivana* - ZAŤOVIČOVÁ, Miriam* - JELENSKÁ, Lenka - SEDLÁKOVÁ, Oľga - BARÁTHOVÁ, Monika - CSÁDEROVÁ, Lucia - DEBREOVÁ, Michaela - LUKÁČIKOVÁ, Ľubomíra - GROSSMANNOVÁ, Katarína - LABUDO VÁ, Martina - GOLIAŠ, Tereza - ŠVASTOVÁ, Eliška - LUDWIG, Andreas - MULLER, Petr - VOJTEŠEK, Borivoj - PASTOREK, Jaromír - PASTOREKOVÁ, Silvia**. Impairment of carbonic anhydrase IX ectodomain cleavage reinforces tumorigenic and metastatic phenotype of cancer cells. In British Journal of Cancer, 2020, vol. 122, no. 11, p. 1590-1603. (2019: 5.791 - IF, Q1 - JCR, 2.445 - SJR, Q1 - SJR). ISSN 1532-1827. Dostupné na: <https://doi.org/10.1038/s41416-020->

0804-z

BENEJ, Martin - ŠVASTOVÁ, Eliška - BÁNOVÁ, Radivojka - KOPÁČEK, Juraj - GIBADULINOVÁ, Adriana - KÉRY, Martin - ARENA, Simona - SCALONI, A. - VITALE, Monica - ZAMBRANO, N. - PAPANDREOU, Ioanna - DENKO, Nicolas C.** - PASTOREKOVÁ, Silvia**. CA IX stabilizes intracellular pH to maintain metabolic reprogramming and proliferation in hypoxia. In *Frontiers in Oncology*, 2020, vol. 10, art.no. 1462. (2019: 4.848 - IF, Q2 - JCR, 1.654 - SJR, Q1 - SJR). ISSN 2234-943X. Dostupné na: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01462>

GIBADULINOVÁ, Adriana - BULLOVÁ, Petra - STRNAD, H. - POHLODEK, K. - JURKOVIČOVÁ, Dana - TAKÁČOVÁ, Martina - PASTOREKOVÁ, Silvia - ŠVASTOVÁ, Eliška**. CAIX-mediated control of LIN28/let-7 axis contributes to metabolic adaptation of breast cancer cells to hypoxia. In *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, vol. 21, no. 12, art.no. 4299. (2019: 4.556 - IF, Q1 - JCR, 1.317 - SJR, Q1 - SJR, karentované - CCC). (2020 - Current Contents, WOS, SCOPUS). ISSN 1422-0067. Dostupné na: <https://doi.org/10.3390/ijms21124299>

TAKÁČOVÁ, Martina - BARÁTHOVÁ, Monika - ZAŤOVIČOVÁ, Miriam - GOLIAŠ, Tereza - KAJANOVÁ, Ivana - JELENSKÁ, Lenka - SEDLÁKOVÁ, Oľga - ŠVASTOVÁ, Eliška - KOPÁČEK, Juraj - PASTOREKOVÁ, Silvia**. Carbonic anhydrase IX-mouse versus human. In *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, vol. 21, no. 1, art.no. 246. (2019: 4.556 - IF, Q1 - JCR, 1.317 - SJR, Q1 - SJR, karentované - CCC). (2020 - Current Contents, WOS, SCOPUS). ISSN 1422-0067. Dostupné na: <https://doi.org/10.3390/ijms21010246>

PLAVÁ, Jana* - CIHOVÁ, Marína* - BURÍKOVÁ, Monika - BOHÁČ, Martin - ADAMKOV, Marian - DRAHOŠOVÁ, S. - RUSNÁKOVÁ, Dominika - PINDAK, D. - KARABA, Marián - ŠIMO, Ján - MEGO, Michal - DANIŠOVIČ, Ľuboš - KUČEROVÁ, Lucia** - MIKLÍKOVÁ, Svetlana**. Permanent pro-tumorigenic shift in adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells induced by breast malignancy. In *Cells*, 2020, vol. 9, no. 2, art. no. 480. (2019: 4.366 - IF, Q2 - JCR). ISSN 2073-4409. Dostupné na: <https://doi.org/10.3390/cells9020480>

SCHMIDTOVÁ, Silvia** - DORSSERS, Lambert C. J. - KAL'AVSKÁ, Katarína - GILLIS, Ad J. M. - OOSTERHUIS, J. Wolter - STOOP, Hans - MIKLÍKOVÁ, Svetlana - KOZOVSKÁ, Zuzana - BURÍKOVÁ, Monika - GERČÁKOVÁ, Katarína - ĎURINÍKOVÁ, Erika - CHOVANEC, Michal - MEGO, Michal* - KUČEROVÁ, Lucia* - LOOIJENGA, Leendert H.J.*. Napabucasin overcomes cisplatin resistance in ovarian germ cell tumor-derived cell line by inhibiting cancer stemness. In *Cancer Cell International*, 2020, vol. 20, no. 1, art. no. 364. (2019: 4.175 - IF, Q2 - JCR, 1.055 - SJR, Q2 - SJR). ISSN 1475-2867. Dostupné na: <https://doi.org/10.1186/s12935-020-01458-7>

SCHMIDTOVÁ, Silvia - KAL'AVSKÁ, Katarína - GERČÁKOVÁ, Katarína - ČIERNA, Zuzana - MIKLÍKOVÁ, Svetlana - SMOLKOVÁ, Božena - BUOCIKOVÁ, Verona - MIŠKOVSKÁ, V. - ĎURINÍKOVÁ, Erika - BURÍKOVÁ, Monika - CHOVANEC, Michal - MATÚŠKOVÁ, Miroslava - MEGO, Michal - KUČEROVÁ, Lucia. Disulfiram overcomes cisplatin resistance in human embryonal carcinoma cells. In *Cancers*, 2019, vol. 11, art.no. 1224. (6.162 - IF2018). ISSN 2072-6694. Dostupné na internete: <https://www.mdpi.com/2072-6694/11/9/1224>

DEMKOVÁ, Lucia - KUČEROVÁ, Lucia**. Role of the HGF/c-MET tyrosine kinase inhibitors in metastatic melanoma. In *Molecular Cancer*, 2018, vol. 17, no. 1, p. 26. (2017: 7.776 - IF, Q1 - JCR, 2.778 - SJR, Q1 - SJR, karentované - CCC). (2018 - Current Contents). ISSN 1476-4598. Dostupné na: <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0795-z>

ĎURINÍKOVÁ, Erika - KOZOVSKÁ, Zuzana - POTURNAJOVÁ, Martina - PLAVÁ, Jana - ČIERNA, Zuzana - BÁBELOVÁ, Andrea - BOHOVIČ, Roman - SCHMIDTOVÁ, Silvia - TOMÁŠ, Miroslav - KUČEROVÁ, Lucia** - MATÚŠKOVÁ, Miroslava**. ALDH1A3 upregulation and spontaneous metastasis formation is associated with acquired chemoresistance in colorectal cancer cells. In *BMC Cancer*, 2018, vol. 18, no. 1, p. 848. (2017: 3.288 - IF, Q2 - JCR, 1.464 - SJR, Q1 - SJR, karentované - CCC). (2018 - Current Contents). ISSN 1471-2407. Dostupné na: <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4758-y>

KUČEROVÁ, Lucia - ĎURINÍKOVÁ, Erika - TORO, Lenka - CIHOVÁ, Marína - MIKLÍKOVÁ, Svetlana - POTURNAJOVÁ, Martina - KOZOVSKÁ, Zuzana - MATÚŠKOVÁ, Miroslava. Targeted antitumor therapy mediated by prodrug-activating mesenchymal stromal cells. In *Cancer Letters*, 2017, vol. 408, p. 1-9. (2016: 6.375 - IF, Q1 - JCR, 2.372 - SJR, Q1 - SJR, karentované - CCC). (2017 - Current Contents). ISSN 0304-3835. Dostupné na: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.08.016>

PLAVÁ, Jana - CIHOVÁ, Marína - BURÍKOVÁ, Monika - MATÚŠKOVÁ, Miroslava - KUČEROVÁ, Lucia - MIKLÍKOVÁ, Svetlana**. Recent advances in understanding tumor stroma-mediated chemoresistance in breast cancer. In *Molecular Cancer*, 2019, vol. 18, p. 67. (2018: 10.679 - IF, Q1 - JCR, 3.274 - SJR, Q1 - SJR, karentované - CCC). (2019 - Current Contents). ISSN 1476-4598. Dostupné na: <https://doi.org/10.1186/s12943-019-0960-z>

PÁNISOVÁ, Elena - KÉRY, Martin - SEDLÁKOVÁ, Oľga - BRISSON, Lucie - DEBREOVÁ, Michaela - SBOARINA, Martina - SONVEAUX, Pierre - PASTOREKOVÁ, Silvia - ŠVASTOVÁ, Eliška. Lactate stimulates CA IX expression in normoxic cancer cells. In *Oncotarget*, 2017, vol. 8, no. 44, p. 77819-77835. (2016: 5.168 - IF, Q1 - JCR, 1.994 - SJR, Q1 - SJR). ISSN 1949-2553. Dostupné na: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20836>

PASTOREKOVÁ, Silvia** - GILLIES, Robert J. The role of carbonic anhydrase IX in cancer development: links to hypoxia, acidosis, and beyond. In *Cancer and Metastasis Reviews*, 2019, vol. 38, no. 1-2, p. 65-77. (2018: 6.667 - IF, Q1 - JCR, 2.427 - SJR, Q1 - SJR). ISSN 0167-7659. Dostupné na: <https://doi.org/10.1007/s10555-019-09799-0>

AMES, Samantha - PASTOREKOVÁ, Silvia - BECKER, Holger M.**. The proteoglycan-like domain of carbonic anhydrase IX mediates non-catalytic facilitation of lactate transport in cancer cells. In *Oncotarget*, 2018, vol. 9, no. 46, p. 27940-27957. (2017: 1.942 - SJR, Q1 - SJR). ISSN 1949-2553. Dostupné na: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.25371>

Uplatnenie výsledkov projektu

Riešenie projektu viedlo k získaniu originálnych poznatkov o fyziologických a molekulárnych procesoch v nádorovom mikroprostredí, ktoré ovplyvňujú nádorový metabolizmus, signalizáciu a rezistenciu na liečbu a v konečnom dôsledku prispievajú k progresii nádorového ochorenia. Tieto poznatky nájdu uplatnenie pri vývoji nových prístupov k diagnostike a liečbe rakoviny, pričom niektoré sa už overujú v klinickej praxi.

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

Projekt bol zacielený na objasnenie úlohy nádorového mikroprostredia, ktoré pomocou fyziologických stresov (hypoxia a acidóza) a parakrinných signálov z buniek nádorovej strómy stimuluje progresiu rakoviny a rezistenciu na terapiu. V priebehu riešenia projektu sme identifikovali viacero komponentov signalizácie medzi nádorovými bunkami a nádorovou strómou, ktoré podporujú invazívnosť a metastázovanie. Uzázali sme, že k nim patria molekuly dráhy c-Met/HGF riadiacej epitelovo-mezechymálnu tranzíciu, vrátane markerov kmeňového fenotypu FAP, α SMA, SNAIL1, SNAIL2, N-kadherín a pluripotencie: Oct-4 a Sox-2, ktorých expresia je stimulovaná priamym kontaktom nádorových buniek s mezenchýmovými kmeňovými bunkami (MSC) a prispieva k chemorezistencii a progresii nádorov. Odhalili sme dve potenciálne liečivá, ktorými je možné prekonať chemorezistenciu ovariálnych a embryonálnych karcinómov asociovanú s expresiou enzýmu aldehyd dehydrogenázy (ALDH). Okrem toho sme študovali sekréciu cytokínov a tvorbu exozómov a zistili sme významný vplyv interakcie medzi nádorovými bunkami a MSC na ich hladiny a spektrum. Výskum špecificky zameraný na úlohu CA IX v nádorovom mikroprostredí viedol k hlbšiemu porozumeniu jeho regulácie prostredníctvom fyziologických stimulov (napr. laktátu), k odhaleniu funkčného významu odštiepovania jeho ektodomény v kontrole nádorového fenotypu a metastázovania, k objasneniu kooperácie CA IX s laktátovým transportérom MCT1/4 v kontrole glykolýzy a k odhaleniu mechanizmu, ktorým CA IX podporuje preprogramovanie nádorových buniek na glykolytický metabolizmus prostredníctvom regulácie hladiny a aktivity enzýmu laktát dehydrogenázy (LDH). Projekt priniesol nové poznatky a otvoril ďalšie otázky, ktoré sú námietom na pokračovanie výskumu.

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

This project was aimed at elucidation of the role of tumor microenvironment as a key factor driving cancer progression and therapy resistance through physiological stresses, such as hypoxia and acidosis, and via paracrine signalling from tumor stroma. During the project implementation period, we identified several signalling components that mediate tumor-stroma crosstalk and support invasiveness and metastasis. These involve molecules of the

c-Met/HGF pathway governing epithelial-mesenchymal transition, including markers of stem phenotype, such as FAP, α SMA, SNAIL1, SNAIL2, N-cadherin and markers of pluripotency Oct-4 a Sox-2. Their expression is stimulated through direct contact of cancer cells with mesenchymal stem cells (MSC) and contributes to chemoresistance and cancer progression. We also described two anticancer drugs that are able to overcome chemoresistance of ovarian and embryonal carcinoma cells associated with expression of aldehyde dehydrogenase (ALDH). We also studied expression of cytokines and production of exosomes and found significant effect of interaction between cancer cells and MSC on their levels and spectrum. Research specifically focused on the role of CA IX in tumor microenvironment led to deeper understanding of its regulation through physiological stimuli (e.g. lactate), to disclosure of the functional relevance of CA IX ectodomain shedding in control of tumor phenotype and metastasis, to elucidation of cooperation between CA IX and lactate transporter MCT1/4 in control of glycolysis and to clarification of the mechanism, through which CA IX supports reprogramming of tumor cells to glycolytic metabolism via regulation of level and activity of lactate dehydrogenase. The project has generated new knowledge and opened novel questions requiring further investigations.