

## Záverečná karta projektu

Názov projektu Evidenčné číslo projektu **APVV-16-0446****Bunkové interakcie v nádorovom mikroprostredí a ich farmakologické ovplyvnenie**Zodpovedný riešiteľ **prof. MVDr. Ján Mojžiš, DrSc.**Príjemca **Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach**

### Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

Ústav farmakológie, Lekárska fakulta Univerzity P. J. šafárika v Košiciach

### Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

1. Univerzita Karlova, 1.lékařská fakulta, Anatomický ústav, Praha, Česká republika
2. Ústav molekulární genetiky, Akademie věd České republiky, Praha, Česká republika
3. Ludwig-Maximilians-Universität München, Ústav fyziologické chemie, Mníchov, Spolková republika Nemecko
4. Fakultní nemocnice Královské Vinohrady a 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovi, Klinika popáleninové medicíny, Praha, Česká republika

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

Nie sú

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

1. Varinská L, Fáber L, Kello M, Petrovová E, Balážová L, Solár P, Čoma M, Urdzík P, Mojžiš J, Švajdlenka E, Mučaji P, Gál P.  $\beta$ -Escin Effectively Modulates HUVECS Proliferation and Tube Formation. *Molecules* 23, pii: E197. 2018 (IF=2.861)
2. Kubatka P, Uramova S, Kello M, Kajo K, Samec M, Jasek K, Vybohova D, Liskova A, Mojzis J, Adamkov M, Zubor P, Smejkal K, Svajdlenka E, Solar P, Samuel SM, Zulli A, Kassayova M, Lasabova Z, Kwon TK, Pec M, Danko J, Büsselberg D. Anticancer Activities of Thymus vulgaris L. in Experimental Breast Carcinoma in Vivo and in Vitro. *Int J Mol Sci.* 20, pii: E1749. 2019 (IF=3,69)
3. Kubatka P, Kello M, Kajo K, Samec M, Jasek K, Vybohova D, Uramova S, Liskova A, Sadlonova V, Koklesova L, Murin R, Adamkov M, Smejkal K, Svajdlenka E, Solar P, Samuel SM, Kassayova M, Kwon TK, Zubor P, Pec M, Danko J, Büsselberg D, Mojzis J. Chemopreventive and Therapeutic Efficacy of Cinnamomum zeylanicum L. Bark in Experimental Breast Carcinoma: Mechanistic In Vivo and In Vitro Analyses. *Molecules* 25, pii: E1399. 2020 (IF=3,06)
4. Novák Š, Kolář M, Szabó A, Vernerová Z, Lacina L, Strnad H, Šáchová J, Hradilová M, Havránek J, Španko M, Čoma M, Urban L, Kaňuchová M, Melegová N, Gürlich R, Dvořák J, Smetana K Jr, Gál P, Szabo P. Desmoplastic Crosstalk in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Is Reflected by Different Responses of Panc-1, MiAPaCa-2, PaTu-8902,

- and CAPAN-2 Cell Lines to Cancer-associated/Normal Fibroblasts. *Cancer Genomics Proteomics*. 18, 221-243, 2021 (IF= 4,069)
5. Kubatka P, Kello M, Kajo K, Samec M, Liskova A, Jasek K, Koklesova L, Kuruc T, Adamkov M, Smejkal K, Svajdlenka E, Solar P, Pec M, Büsselberg D, Sadlonova V, Mojzis J. Rhus coriaria L. (Sumac) Demonstrates Oncostatic Activity in the Therapeutic and Preventive Model of Breast Carcinoma. *Int J Mol Sci*. 22, 183, 2021 (IF= 5,923)
6. Kuruc, T., Kello, M., Petrova K., Kudlickova Z., Kubatka P., Mojzis J.: The Newly Synthetized Chalcone L1 is Involved in the Cell Growth Inhibition, Induction of Apoptosis and Suppression of Epithelial-to-Mesenchymal Transition of HeLa Cells. *Molecules* 26, 1356, 2021 (IF=4,411)
7. Petrova K., Kello M., Kuruc T., Backorova M., Petrovova E., Vilkova V., Goga M., Rucova D., Backor M., Mojzis J: Potential Effect of Pseudevernia furfuracea (L.) Zopf Extract and Metabolite Physodic Acid on Tumour Microenvironment Modulation in MCF-10A Cells. *Biomolecules* 11, 420, 2021 (IF=4,879)
8. Melegová N, Čoma M, Urban L, Kaňuchová M, Szabo P, Smetana K Jr, Mučaji P, Gál P. Aesculus hippocastanum L. extract differently modulates normal human dermal fibroblasts and cancer-associated fibroblasts from basal/squamous cell carcinoma. *Neoplasma*. 2021 Dec 29;210622N826. doi: 10.4149/neo\_2021\_210622N826 (IF=2,575)

### **Uplatnenie výsledkov projektu**

Nádorové mikroprostredie (TME) významne ovplyvňuje „osud“ samotných nádorových buniek a pochopenie vzťahov medzi jednotlivými komponentami TME sa ukazuje ako nevyhnutné pre navrhnutie optimálnej stratégie terapie nádorov. V našom projekte sme získali viacero prioritných výsledkov či už v oblasti vzťahov medzi nádorovými bunkami a bunkami TME alebo v oblasti farmakologickej modulácie funkcie jednotlivých zložiek TME. Získané výsledky dávajú nový pohľad na pochopenie mechanizmov medzibunkových interakcií ako aj racionálny základ pre animálne štúdie, čo je nevyhnutné pre navrhnutie novej stratégie terapie nádorov.

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

Projekt priniesol viaceré originálne zistenia, ktoré boli publikované v zahraničných karentovaných a recenzovaných časopisoch a boli publikované a odprezentované na viacerých medzinárodných konferenciách. Medzi najvýznamnejšie výsledky je možné považovať zistenie, že bunkové línie pankreatického duktálneho adenokarcinómu (PDAC) reagujú na študované fibroblasty (normálne - HF a asociované s nádorom - CAF) odlišne. Spomedzi mnohých identifikovaných regulačných molekúl iba prozápalový cytokín IL6 bol v našom in vitro modeli jednotne regulovaný a zistilo sa, že je významne zvýšený v sérových hladinách pacientov s PDAC. Ďalšie identifikované molekuly, ako napríklad IL8, periostín a MFGE8, sa tiež kriticky podieľali na presluchoch ekosystému PDAC, ale ich regulácia/expresia odhalila určité variácie. Naše údaje tiež ukázali, že CAF sú stabilnejšie ako epiteliálne nádorové bunky, a preto by sa účinná terapia mala skôr zamerať na nádorový strómu, aby bola účinná ako farmakologická metóda zvyšujúca mieru prežitia pacientov s PDAC.

Taktiež sme dokumentovali schopnosť extrakty pagaštanu konského (HCE) a escínu modulovať niektoré komponenty nádorového mikroprostredia (TME). Escín inhiboval základné kroky angiogenézy, zatiaľčo HCE moduloval funkciu CAF. Taktiež sme preukázali, že extrakt z lišajníkov a metabolit kyselina fyzodová tiež inhibovali niektoré procesy v TME vrátane epitelovo-mezenchymálneho prechodu, transformácie CAF a angiogenézy.

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

This project resulted in several original findings published in international current contents connect journals and presented at several international conferences. The most important results we found were that the pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) cell lines respond to the studied fibroblasts (normal - HFs and cancer associated - PANFs) differently. Among many identified important regulatory molecules, only pro-inflammatory cytokine IL6 seems to be uniformly regulated in our in vitro model and was found significantly increased in serum levels of PDAC patients. Further identified molecules such as IL8, periostin and MFGE8

were also critically involved in the crosstalk of the PDAC ecosystem, but their regulation/expression revealed certain variations. Our data also showed that PANFs are more stable than epithelial cancer cells, and thus an effective therapy should rather target the cancer stroma to be effective as a pharmacological weapon increasing the survival rates of PDAC patients.

Moreover, we also documented the ability of horse chestnut extract (HCE) and escin to modulate some components of the tumor microenvironment (TME). Escin inhibited the basal steps of angiogenesis, while HCE modulated CAF function. Furthermore, we revealed that lichen extract and metabolite physodic acid also inhibited some processes in TME including epithelial–mesenchymal transition, CAFs transformation and angiogenesis.