



## Záverečná karta projektu

Názov projektu

Evidenčné číslo projektu

**APVV-19-0098**

**Fenomény “bunka v bunke” ako mikroevoľučné procesy v nádorovej progresii: úloha hypoxiou-indukovanej karbonickej anhydrázy IX**

Zodpovedný riešiteľ **prof. RNDr. Silvia Pastoreková, DrSc.**

Príjemca **Biomedicínske centrum SAV, v. v. i. - Virologický ústav**

### Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

Biomedicínske centrum SAV, v. v. i.

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

University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, 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

1. TAKÁČOVÁ, Martina - PASTOREKOVÁ, Silvia\*\*. An Overview of Carbonic Anhydrase-Related Neoplasms. In The Carbonic Anhydrases: Current and Emerging Therapeutic Targets : Progress in Drug Research. Vol. 75. - Switzerland : Springer, 2021, chapter 7, p. 147-178. ISBN 978-3-030-79510-8. Dostupné na: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-79511-5\\_7](https://doi.org/10.1007/978-3-030-79511-5_7) (kapitola v monografii, 3AH), aktuálne zaznamenaných 463 videní
2. TAKÁČOVÁ, Martina - KAJANOVÁ, Ivana - KOLARČIKOVÁ, Mária - LAPINOVÁ, Jana - ZAŤOVIČOVÁ, Miriam - PASTOREKOVÁ, Silvia. Understanding metabolic alterations and heterogeneity in cancer progression through validated immunodetection of key molecular components: a case of carbonic anhydrase IX. In Cancer and Metastasis Reviews, 2021, vol. 40, no. 4, p. 1035-1053. (2020: 9.264 - IF, Q1 - JCR, 2.555 - SJR, Q1 - SJR). ISSN 0167-7659. Published online 2022 Jan 26. doi: 10.1007/s10555-021-10011-5, 6 citácií
3. ZAŤOVIČOVÁ, Miriam - KAJANOVÁ, Ivana - TAKÁČOVÁ, Martina - JELENSKÁ, Lenka - SEDLÁKOVÁ, Oľga - LABUDOVÁ, Martina - PASTOREKOVÁ, Silvia. ADAM10 mediates shedding of carbonic anhydrase IX ectodomain non redundantly to ADAM17. Oncol Rep. 2023 Feb;49(2):27. (2021: 4.136 - IF, Q2 - JCR, 0.812 - SJR, Q2 - SJR) doi: 10.3892/or.2022.8464. Epub 2022 Dec 16, 1 citácia
4. BARATOVÁ, Magdaléna - ŠKVARKOVÁ, Lucia - BARTOŠOVÁ, Mária - JELENSKÁ, Lenka - ZAŤOVIČOVÁ, Miriam - PUZDEROVÁ, Barbora - KAJANOVÁ, Ivana - CSÁDEROVÁ, Lucia - PASTOREKOVÁ, Silvia - ŠVASTOVÁ, Eliška. Functional consequences of altered glycosylation of tumor-associated hypoxia biomarker carbonic anhydrase IX. In Neoplasma, 2023, 70(3):416-429, doi:10.4149/neo\_2023\_230505N246

5. LAPINOVÁ, Jana - BALÁŽ, Miroslav – BALÁŽOVÁ, Lucia – CSÁDEROVÁ, Lucia – GOLIAŠ, Tereza – ZAŤOVIČOVÁ, Miriam – HEEREN, J - PASTOREKOVÁ, Silvia – TAKÁČOVÁ, Martina. Unlocking the paracrine crosstalk: adipocyte-derived factors affect carbonic anhydrase IX expression in colon and breast cancer cells. Neoplasma. 2024 Apr;71(2):164-179. doi: 10.4149/neo\_2024\_240321N127.

6. TAKÁČOVÁ, Martina - GOLIAŠ, Tereza – LAPINOVÁ, Jana – KAJANOVÁ - CSÁDEROVÁ, Lucia, Ivana – BARÁTHOVÁ, Monika - ZAŤOVIČOVÁ, Miriam - PASTOREKOVÁ, Silvia.. Hypoxia reinforces tumour microevolution and therapy resistance by promoting CA9-mediated formation of cell-in-cell structures. HypoxEU Live 2024, Centre for Regenerative Therapies TU Dresden, June 9-12, 2024.

### **Uplatnenie výsledkov projektu**

Riešenie projektu viedlo k získaniu originálnych poznatkov o fyziologických a molekulárnych procesoch v nádorovom mikroprostredí, ktoré prispievajú k progresii nádorového ochorenia. Tieto poznatky majú potenciálne uplatnenie pri vývoji nových prístupov k diagnostike a liečbe rakoviny.

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

Projekt bol zameraný na štúdium molekulárnych mechanizmov vzniku štruktúr „bunka v bunke“ („cell-in-cell“, skrátené CIC) v procese entózy, ktorý prispieva k prežitiu a selekcii agresívnych buniek počas mikroevolúcie v nádorovom tkanive. Hlavným cieľom bolo objasniť príspevok hypoxie a acidózy k tomuto fenoménu, so zameraním na karbonickú anhydrázu IX (CA IX), ktorá zohráva kľúčovú úlohu v pH regulácii ako adaptívnej odpovede nádorových buniek na hypoxiu a onkogénny metabolizmus. V rámci výskumu podporeného projektom sme získali viacero originálnych poznatkov. Dokázali sme, že:

- > Hypoxia je stresový faktor, ktorý stimuluje tvorbu entotických CIC štruktúr v nádorových bunkách rôzneho pôvodu a s rôznym mutačným profilom, pričom spolupôsobí s glukózovou depriváciou v podmienkach, ktoré zodpovedajú nádorovému mikroprostrediu in vivo.
  - > Hypoxia stimuluje entózu prostredníctvom HIF/CA9 dráhy a je asociovaná s víťazným fenotypom v závislosti od typu buniek, ich metabolizmu a typu stresu.
  - > Proteín CA IX sa priamo zúčastňuje na indukcii entózy a jeho strata alebo nadexpresia vedie k zmenám v pomere entotických CIC buniek v populácii.
  - > Nadexpresia CA IX vedie k zvýšeniu podielu CIC štruktúr aj v normoxii.
  - > Hypoxia aj glukózová deprivácia ovplyvňujú povrchovú expresiu CA9 bimodálnym spôsobom.
  - > Inhibitor enzymatickej funkcie proteínu CA IX a monoklonové protilátky, ktoré sa viažu na katalytickú doménu proteínu CA IX, znižujú tvorbu entotických CIC štruktúr v hypoxii.
- V rámci projektu sme tiež uskutočnili viacero štúdií, ktoré boli dôležité pre objasnenie expresie a funkcie proteínu CA IX pod vplyvom rôznych faktorov nádorového mikroprostredia.

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

The project focused on the molecular mechanisms of the formation of cell-in-cell structures ("CIC") in the process of entosis, which contributes to the survival and selection of aggressive cells during microevolution in tumour tissue. The main objective was to elucidate the contribution of hypoxia and acidosis to this phenomenon, focusing on carbonic anhydrase IX (CA IX), which plays a key role in pH regulation as an adaptive response of tumor cells to hypoxia and oncogenic metabolism. Several original findings were obtained in the research supported by the project. We have shown that:

- > Hypoxia is a stress factor that stimulates the formation of entotic CIC structures in tumor cells of different origins and with different mutational profiles, interacting with glucose deprivation under conditions that match the tumor microenvironment in vivo.
- > Hypoxia stimulates entosis via the HIF/CA9 pathway and is associated with a winner phenotype depending on cell type, cell metabolism and type of stress.
- > CA IX protein is directly involved in the induction of entosis and its loss or overexpression leads to changes in the proportion of entocytotic CIC cells in the population.
- > CA IX overexpression leads to an increase in the proportion of CIC structures even in

normoxia.

- > Both hypoxia and glucose deprivation affect CA9 surface expression in a bimodal manner.
- > Inhibitor of CA IX protein enzymatic function and monoclonal antibodies that bind to the catalytic domain of CA IX protein reduce the formation of endocytotic CIC structures in hypoxia.

We also performed several additional studies that were important for elucidating the expression and function of CA IX protein in response to diverse factors of tumor microenvironment..