

Formulár ZK - Záverečná karta projektu

Riešiteľ: doc. RNDr. Silvia Pastoreková, DrSc.	Evidenčné číslo projektu: APVV-51-024805
Názov projektu: Úloha anhydrázy IX kyseliny uhličitej v bikarbonátovom transportnom metabolóne hypoxických buniek a jej význam v nádorovej fyziológii	

Na ktorých pracoviskách bol projekt riešený:	Virologický ústav SAV
	Neuroimunologický ústav SAV
	Prírodovedecká fakulta UK v Bratislave
	-
	-
Ktoré zahraničné pracoviská spolupracovali pri riešení (názov, štát):	Universita degli Studi di Firenze, Laboratorio di Chimica Bioinorganica, Firenze, Italy
	-
	-

Udelené patenty alebo podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory vychádzajúce z výsledkov projektu:	-
	-
	-
Publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu (uvedte i publikácie prijaté do tlače): Uvádzajte maximálne päť najvýznamnejších publikácií.	Barathova M, Takacova M, Holotnakova T, Gibadulinova A, Ohradanova A, Zatovicova M, Hulikova A, Kopacek J, Parkkila S, Supuran CT, Pastorekova S, Pastorek J (2008). Alternative splicing variant of the hypoxia marker carbonic anhydrase IX expressed independently of hypoxia and tumour phenotype. Br J Cancer. 98, 129-36. Epub 2007 Nov 20.
	Holotnakova T, Ziegelhoffer A, Ohradanova A, Hulikova A, Novakova M, Kopacek J, Pastorek J, Pastorekova S (2008). Induction of carbonic anhydrase IX by hypoxia and chemical disruption of oxygen sensing in rat fibroblasts and cardiomyocytes. Pflugers Arch. 456: 323-37, Epub 2007 Dec 11
	Pastorekova S, Kopacek J, Pastorek J. Carbonic anhydrase inhibitors and the management of cancer. In: Curr Top Med Chem. 2007;7(9):865-78. Článok bol už 13-krát citovaný
	Pastorekova S, Zatovicova M, Pastorek J. Cancer-associated carbonic anhydrases and their inhibition. Curr Pharm Des. 2008;14(7):685-98. Článok bol už 8-krát citovaný
	Pastorekova S, Ratcliffe PJ, Pastorek J. Molecular mechanisms of carbonic anhydrase IX-mediated pH regulation under hypoxia. BJU Int. 2008 Jun;101 Suppl 4:8-15.
V čom vidíte uplatnenie výsledkov projektu:	Výsledky projektu sú dôležité pre pochopenie molekulárnych mechanizmov pH regulácie v nádoroch, pre identifikáciu nových zásahových miest vhodných na protinádorovú terapiu pomocou blokády bikarbonátového transportu a na rozvoj protinádorových stratégií na báze inhibítorov CA IX a malých molekúl voči intracelulárnemu koncu CA IX, ktorý ovplyvňuje aktivitu metabolónu.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu (max. 20 riadkov) - slovensky:

Cieľom projektu bolo preskúmať úlohu CA IX v bikarbonátovom transportnom metabolóne, ktorý je dôležitou zložkou mechanizmov zabezpečujúcich pH reguláciu v hypoxických nádoroch a analyzovať jej význam v nádorovej fyziológii. Pomocou série variantov CA IX s mutantáciami v rôznych častiach molekuly sme objasnili vplyv intracelulárnej časti na extracelulárnu katalytickú aktivitu CA IX a funkčnosť metabolónu. Dokázali sme, že podstatnú úlohu pritom zohráva fosforylácia treonínu 443, ku ktorej dochádza v hypoxii a na ktorej sa zúčastňuje proteín kináza A. V predklinickom experimente sme dokázali protinádorový účinok inhibítorov aktivity CA IX. Pomocou chimérických konštruktov, v ktorých bola CA doména CA IX zamenená za CA II alebo CA XII sme zistili, že hypoxiou stimulovaná aktivita metabolónu a väzba inhibítorov nezávisí na špecifickosti katalytickej domény, ale na prítomnosti okolitých CA IX-špecifických sekvencií vrátane intracelulárnej časti. Identifikovali sme alternatívne zostrihnutý variant CA IX, ktorý blokuje pH regulačnú funkciu divokého variantu CA IX a nachádza sa aj v normoxických a nenádorových bunkách, čím pri detekcii znižuje prognostickú hodnotu variantu plnej dĺžky. Ukázali sme, že k expresii CA IX dochádza aj v patologických situáciách spojených s ischemiou a poruchami metabolizmu napr. v srdci a mozgu, ako aj v pečeni vplyvom onkoproteínu HBx vírusu hepatitídy B. V priebehu riešenia projektu sme teda získali originálne výsledky, ktoré podstatnou mierou prispeli k pokroku v poznaní CA IX metabolónu a v rozvoji nových protinádorových stratégií.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu (max. 20 riadkov) - anglicky:

The project was aimed at elucidation of the CA IX role in bicarbonate transport metabolon, which is an important component of pH regulatory mechanisms operating in hypoxic tumors and at analysis of its importance for tumor physiology. Using a series of CA IX variants with mutations in different parts of the molecule, we found significant influence of intracellular domain on the extracellular catalytic activity of CA IX and on the functionality of metabolon. We demonstrated an important contribution of threonine 443 phosphorylation to the activation of CA IX metabolon, which occurs under hypoxia and is mediated by protein kinase A. We also proved an anticancer effect of CA IX inhibitors. We generated chimeric constructs, in which the catalytic domain of CA IX was substituted either with CA II or with CA XII, and found that hypoxia-induced activity of metabolon and binding of inhibitors do not depend on specificity of the catalytic domain, but rather on the presence of the flanking CA IX-specific sequences, including the intracellular domain. We identified alternatively spliced variant of CA IX that blocks the pH regulatory activity of the wild type CA IX and is present both under normoxia and in noncancerous tissues and thereby reduced the prognostic value of the full-length CA IX. Moreover, we showed that CA IX expression is induced in pathological situation associated with ischemia and metabolic disorders, e.g. in heart and brain, as well as in liver cells containing an HBx oncoprotein of hepatitis B virus. In conclusion, during the project performance period we obtained original data that considerably contributed to progress in understanding of CA IX metabolon and to development of new anticancer strategies.

Podpisom záverečnej karty riešiteľ vyjadruje svoj súhlas so zverejnením údajov v nej uvedených.

Podpis zodp. riešiteľa:

Dátum:

Podpis štatutárneho zástupcu:

Pečiatka: