

Formulár ZK - Záverečná karta projektu

Riešiteľ: Kopáček Juraj	Evidenčné číslo projektu: 51-024905
Názov projektu: Vzájomná interakcia medzi molekulovými mechanizmami odpovede na hypoxiu a xenobiotiká: vplyv na expresiu génu CA9 a nádorový fenotyp	
Na ktorých pracoviskách bol projekt riešený:	Virologický ústav SAV
Ktoré zahraničné pracoviská spolupracovali pri riešení (názov, štát):	Department of Cytokinetics, Institute of Biophysics, AS CR, Kralovopolska 135, 612 65 Brno, Czech Republic Department of Cell and Molecular Biology, Medical Nobel Institute, Karolinska Institute, S-171 77 Stockholm, Sweden
Udelené patenty alebo podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory vychádzajúce z výsledkov projektu:	nemáme
Publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu (uveďte i publikácie prijaté do tlače): <i>Uvádzajte maximálne päť najvýznamnejších publikácií.</i>	Role of aryl hydrocarbon receptor in modulation of the expression of the hypoxia marker carbonic anhydrase IX. Takacova M, Holotnakova T, Vondracek J, Machala M, Pencikova K, Gradin K, Poellinger L, Pastorek J, Pastorekova S, Kopacek J. Biochem. J. 2009; 419: 419-425 Hypoxia-inducible expression of the mouse carbonic anhydrase IX demonstrated by new monoclonal antibodies. Takacova M, Barathova M, Hulikova A, Ohradanova A, Kopacek J, Parkkila S, Pastorek J, Pastorekova S, Zatovicova M. Int J Oncol. 2007; 31(5): 1103-1110 Carbonic anhydrase inhibitors and the management of cancer. Pastorekova S, Kopacek J, Pastorek J. Curr Top Med Chem. 2007; (9): 865-878 Carbonic anhydrase inhibitors targeting cancer: therapeutic, immunologic and diagnostic tools targeting isoforms IX and XII. Pastorekova S., Barathova M., Kopacek J., Pastorek J. Binghe Wang series in Drug Discovery and Development. Wiley Interscience, in press
V čom vidíte uplatnenie výsledkov projektu:	Treba podotknúť, že náš projekt mal charakter základného výskumu a jeho výsledky rozširujú najmä poznatky o mechanizmoch regulácie Karbonickej anhydrázy IX, ktorá je markerom nádorovej hypoxie a jej expresia je všeobecne spájaná s nepriaznivou prognózou u pacientov s rôznymi formami nádorov. Využitie CAIX je preto spájané s protinádorovou terapiou alebo s využitím pri nádorovej diagnostike a zobrazovaní. Naše výsledky preto pomôžu pri lepšom pochopení molekulárnych procesov, ktoré sú zapojené v regulácii expresie CAIX.

Charakteristika výsledkov

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

V tomto projekte sme sa zamerali na pochopenie mechanizmu spolupôsobenia hypoxickej a xenobiotickej dráhy a poodhalenie molekulových mechanizmov s týmto spojených. V úvode projektu sme analyzovali niekoľko bunkových modelov, ktoré boli následne v práci využívané. Pre analýzy aktivity promotora Ca9 bolo pripravených niekoľko konštruktov v luciferázovom reportérovom systéme. Taktiež v tomto systéme boli pripravené konštrukty s mutovanými väzobnými miestami pre kritické transkripčné faktory pre reguláciu Ca9. Podrobnou analýzou na bunkových modeloch boli identifikované kritické cis elementy, ktoré zohrávajú kľúčovú úlohu pri spolupôsobení oboch študovaných dráh. Taktiež sme pozornosť venovali úlohe niektorých ko-faktorov, ktoré by mohli mať vplyv na nami študované dráhy. Na záver sme interakcie oboch dráh študovali na 3D bunkových modeloch a v podmienkach dlhodobého pôsobenia dioxínovej dráhy na bunky. Za významný výsledok pri riešení projektu považujeme aj prípravu monoklonálnych protilátok namierených voči myšej CAIX. Ich využitie bude neoceniteľné pri štúdiu myšacieho modelu najmä v spojitosti so štúdiom expresie CAIX v nádorovom tkanive a patologických procesov s tým spojených. Tiež sme identifikovali väzobné miesto pre Smad3 v promotore Ca9 a potvrdili vplyv TGF signálnej dráhy na jej expresiu. Veríme, že ciele vytýčené na začiatku projektu sa nám podarilo splniť a súčasne rozvinúť niektoré nové smery bádania vo výskume CAIX, ktorá sa javí ako perspektívny terč a molekulový marker nádorovej terapie.

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

In this project our attention was focused to understand mechanisms of interaction between hypoxic and xenobiotic pathway and to reveal molecular mechanism involved in this process. At the beginning we analyzed several cell culture models and some of them were further utilized in our research. Several luciferase reporter construct were prepared to analyzed Ca9 promoter. Similarly in this system we prepared several constructs with mutated binding sites for critical transcriptional factors. By detailed mapping we identified critical *cis* acting elements, which are important for "crosstalk" between both pathways. Involvement of possible co-factors in this crosstalk was also investigated. Finally interaction between hypoxia a dioxin pathway was studied on the 3D cell culture model to mimic *in vivo* conditions. Additionally important result of our work was preparing monoclonal antibodies specific for mouse CAIX. They are very useful tool in the studies of CAIX expression in close connection with tumor pathogenesis. Extensive research on Ca9 promoter within this project, allow us to identified Smad3 binding site within promoter and involvement of TGF pathway in Ca9 expression. We believe that aims of this study were fulfill and moreover we were able to open new direction in the research of CAIX which is one of the most promise target and molecular marker of tumor therapy.

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

Podpis zodp. riešiteľa:

Dátum:

Podpis štatutárneho zástupcu:

Pečiatka: