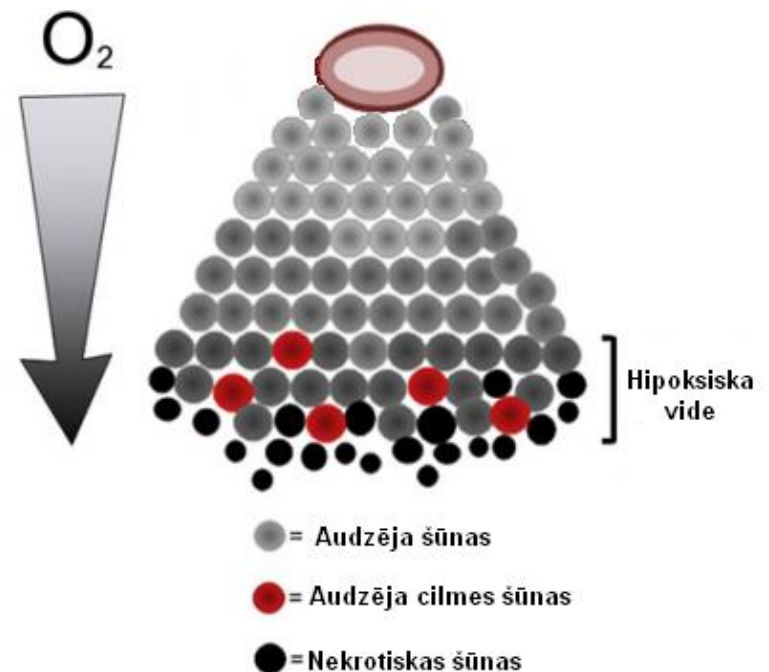


Ogļskābes anhidrāze IX kā zāļu mērķis:
tās ietekme uz vēža cilmes šūnu fenotipu
un imunoloģiskās tolerances veidošanos
audzēja mikrovidē

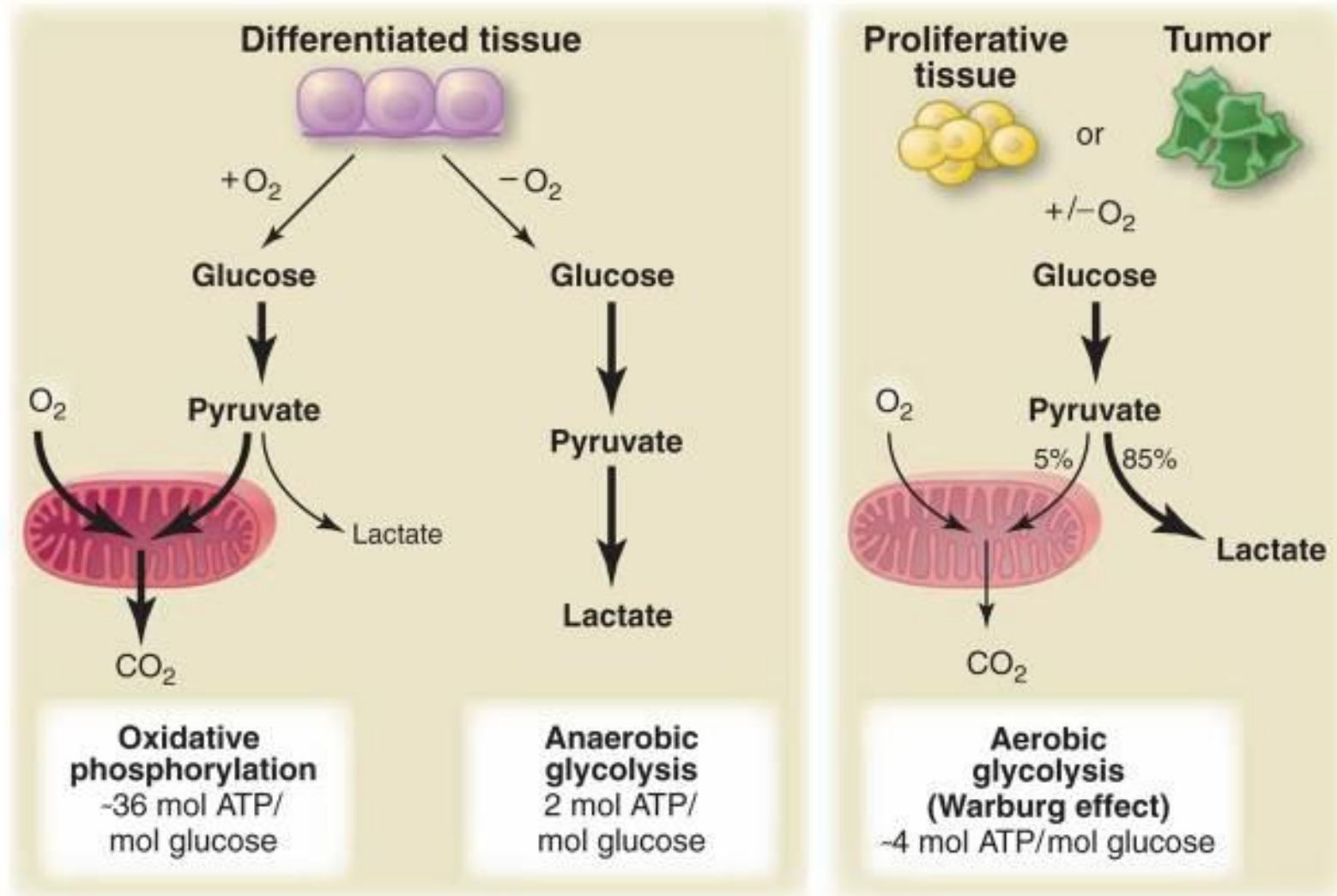
Lāsma Ivanova

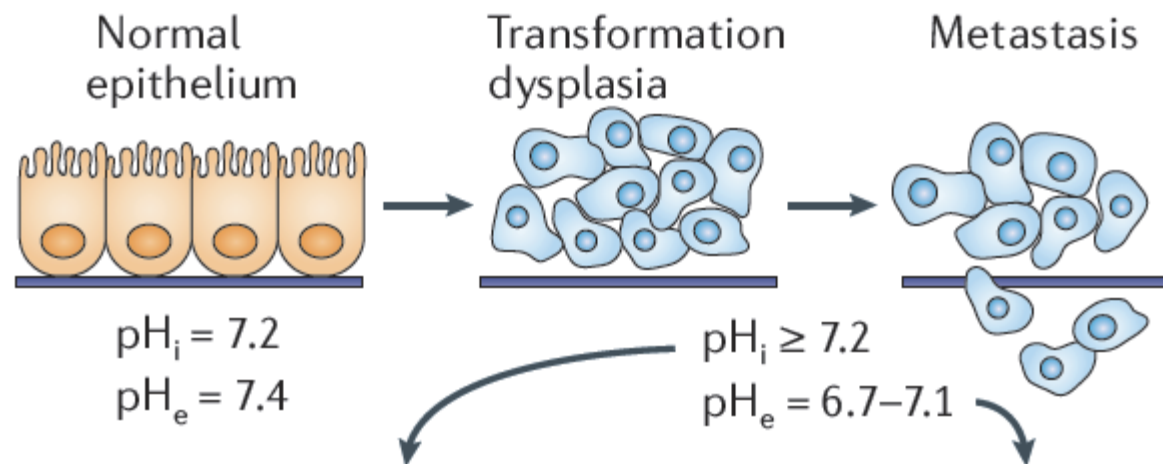
Hipoksija audzējos

- Audzējos, pateicoties nepietiekamai asisnsapgādei, atrodas rajoni, kuros ir hipoksiska vide ($\leq 2\% \text{ O}_2$).
- Audzēju cilmes šūnas ir lokalizētas galvenokārt šajos rajonos.



Warburga efekts

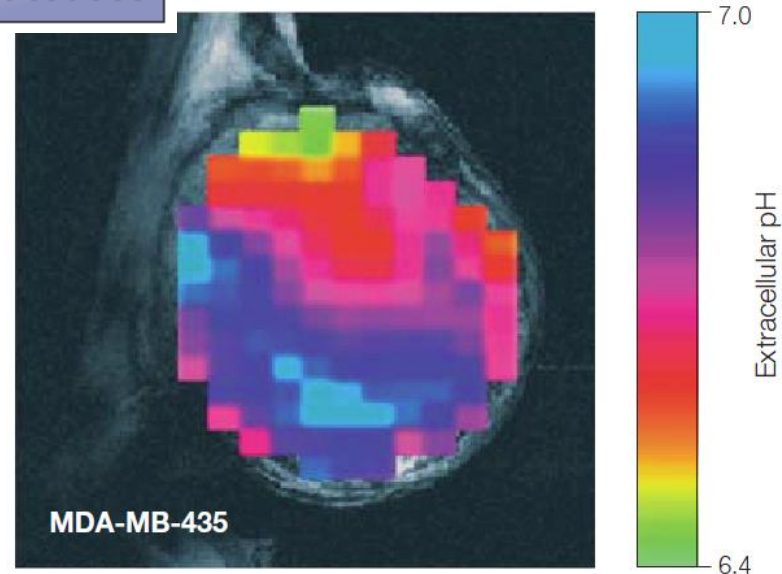




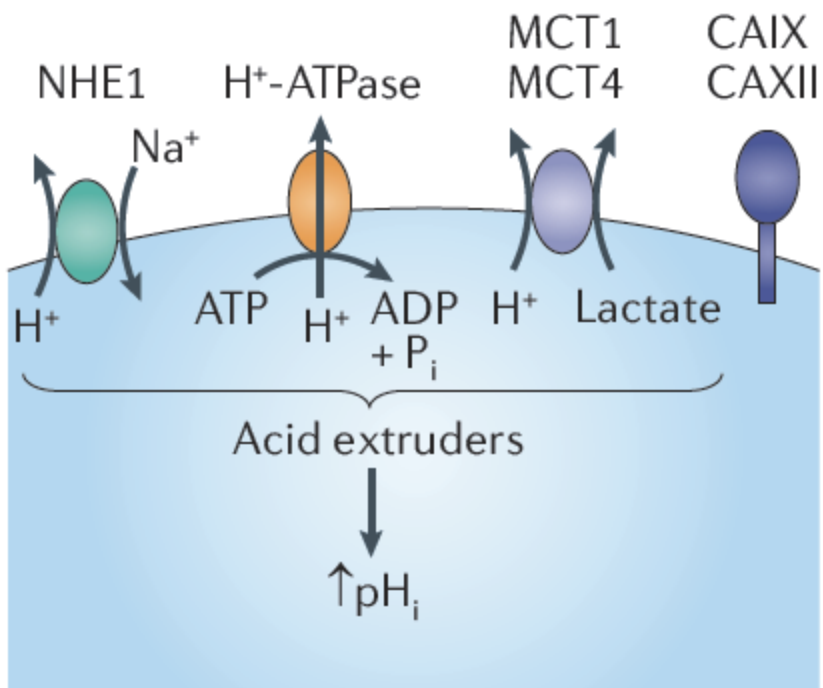
- Increased cell proliferation
- Evasion from apoptosis
- Cytoskeletal remodelling for directed cell migration

- Promotes cell invasion
- Cell-matrix remodelling
- Increased activity of acid-activated proteases

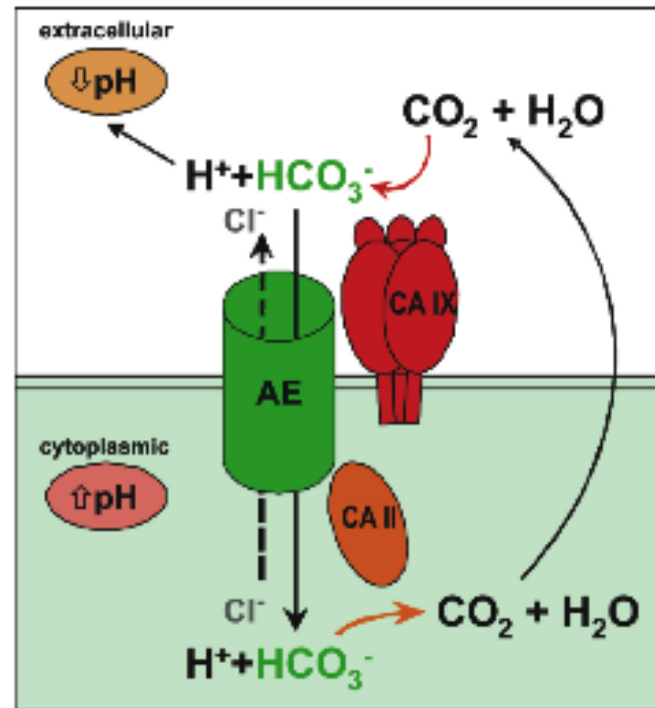
Webb et al., NatRev Cancer, Vol 11, 2011.



Gatenby & Gillies, NatRev Cancer, Vol 4, 2004.

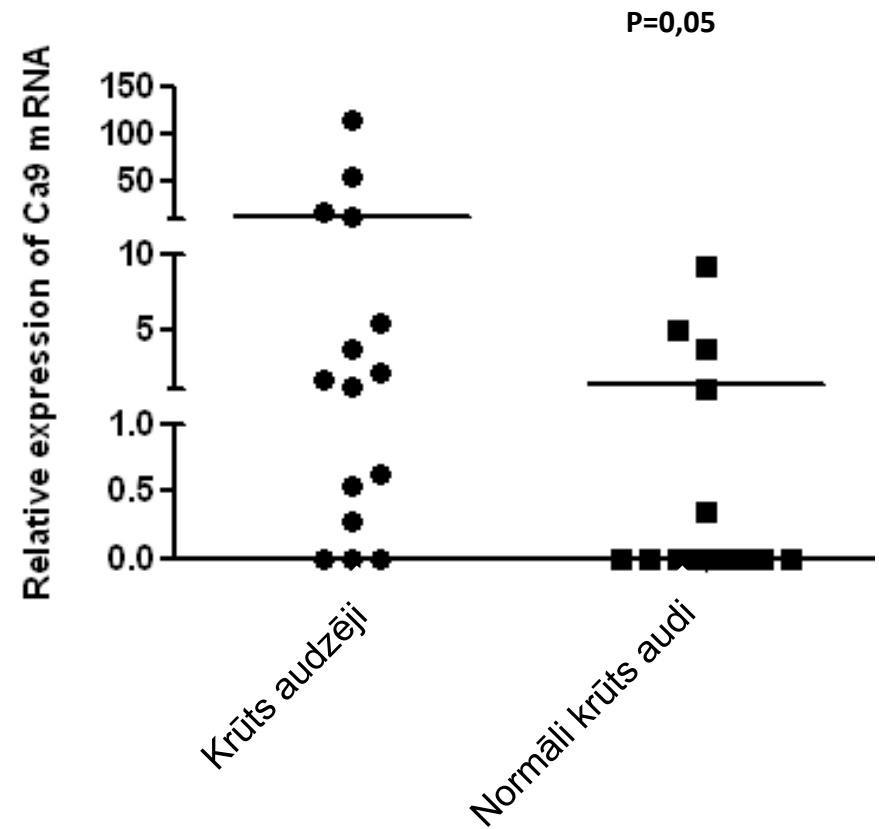
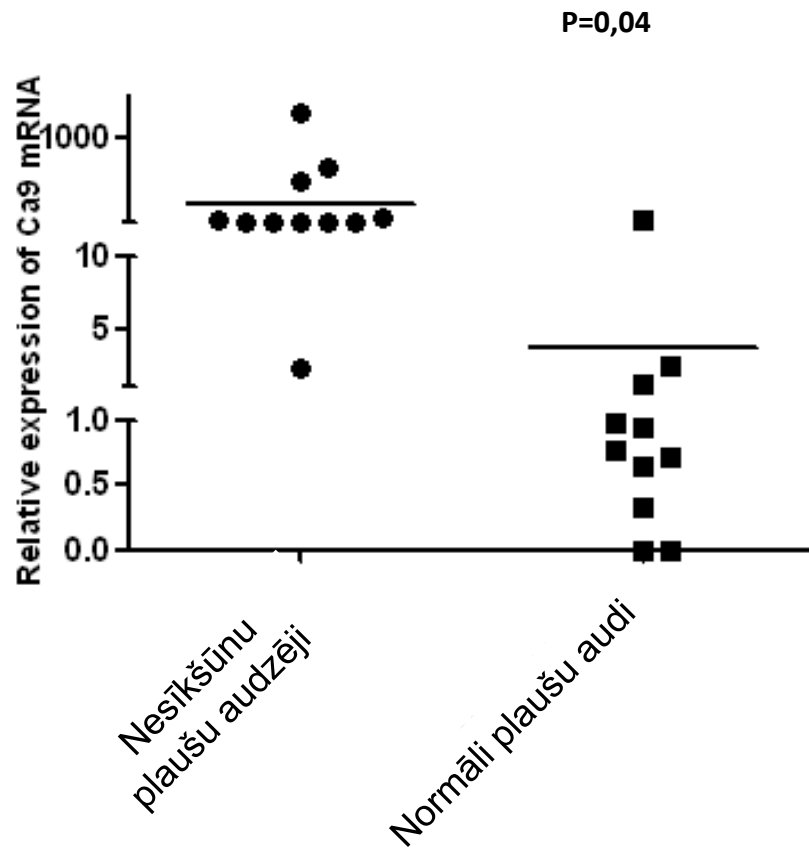


Webb et al., NatRev Cancer, Vol 11, 2011.



Pastorekov & Zvada, Cancer Therapy, Vol 11, 2004.

CA9 ekspresija



Nomākt CA IX ekspresiju



Ar nomāktu CA IX ekspresiju un kontroles šūnas kultivēt bez seruma vidē

Hipoksijas apstākļos

Normoksijas apstākļos



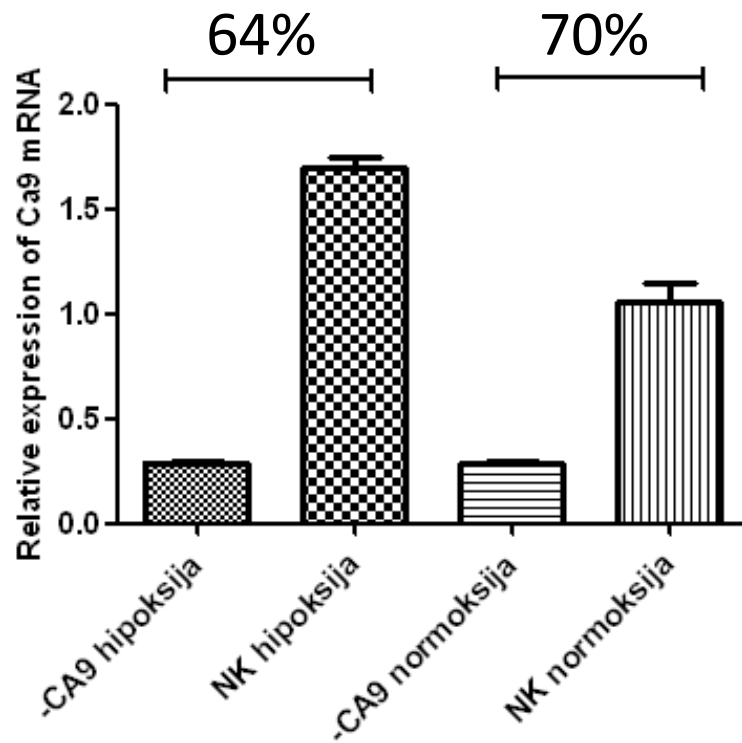
Raksturot sfēras, izmantojot imunocitoķīmiju

Novērtēt sfēru veidošanās potenciālu

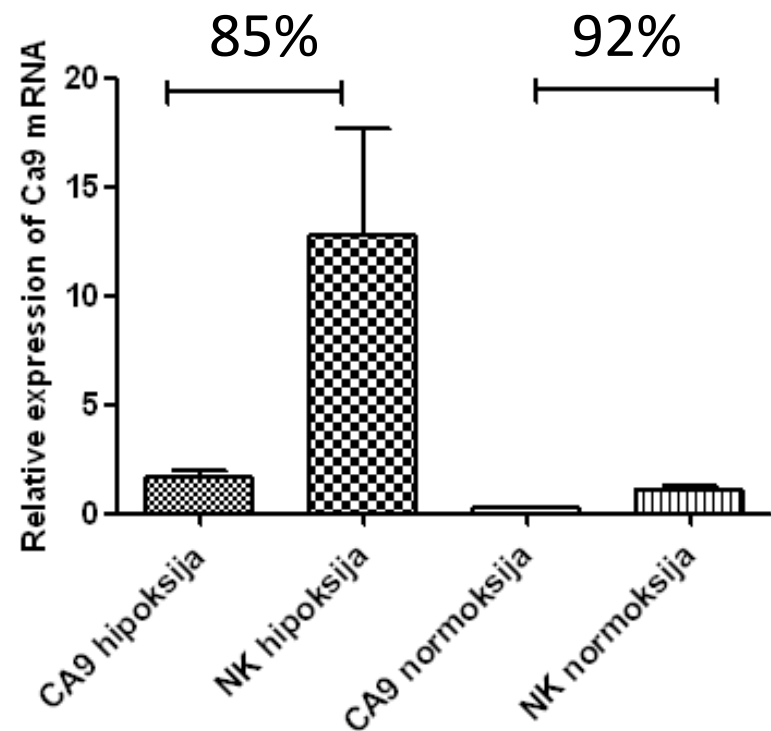
Izolēt RNS no sfērām un pārbaudīt cilmes šūnu bioloģijā iesaistītu gēnu ekspresiju ar qRT-PCR

CA9 ekspresijas nomākšana

Īslaicīga ekspresijas nomākšana
plaušu vēža šūnu līnija COR-L23



Stabila ekspresijas nomākšana krūts
vēža šūnu līnijā MCF7



Hipoksija

Normoksija

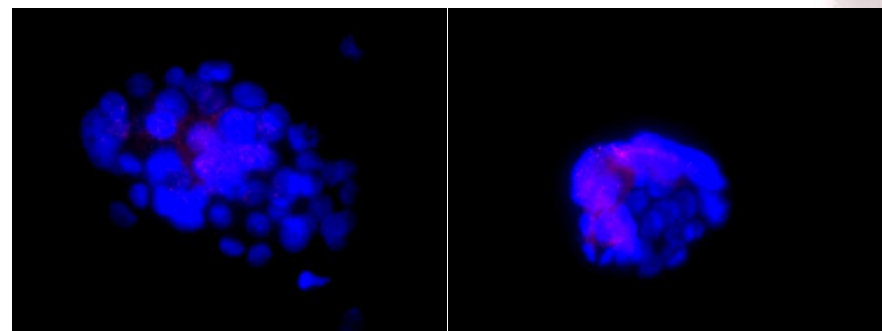
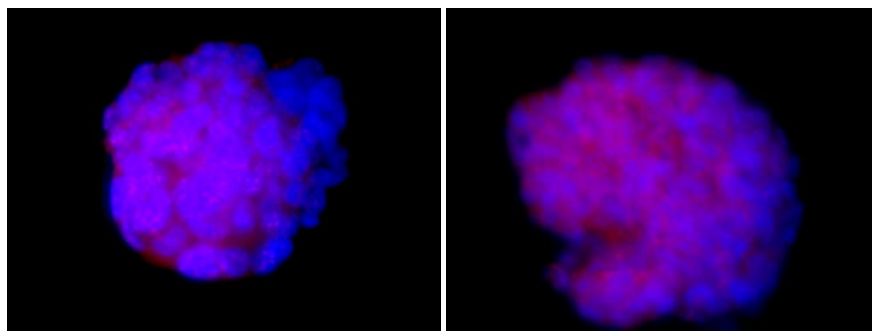
- CA IX

Kontrole

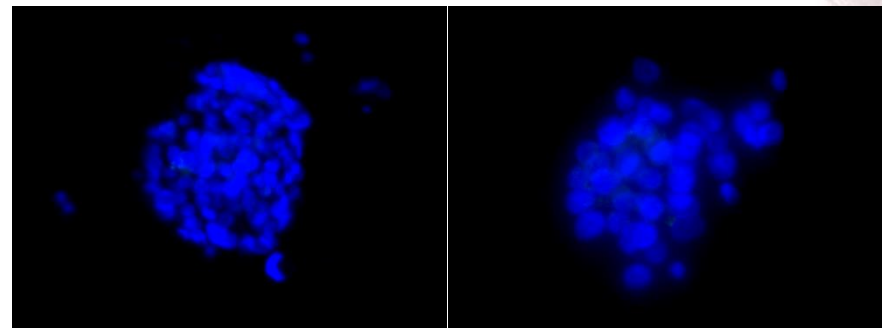
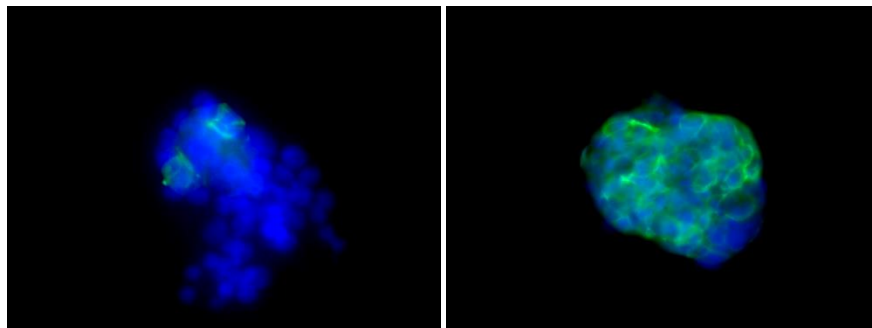
- CA IX

Kontrole

HIF1

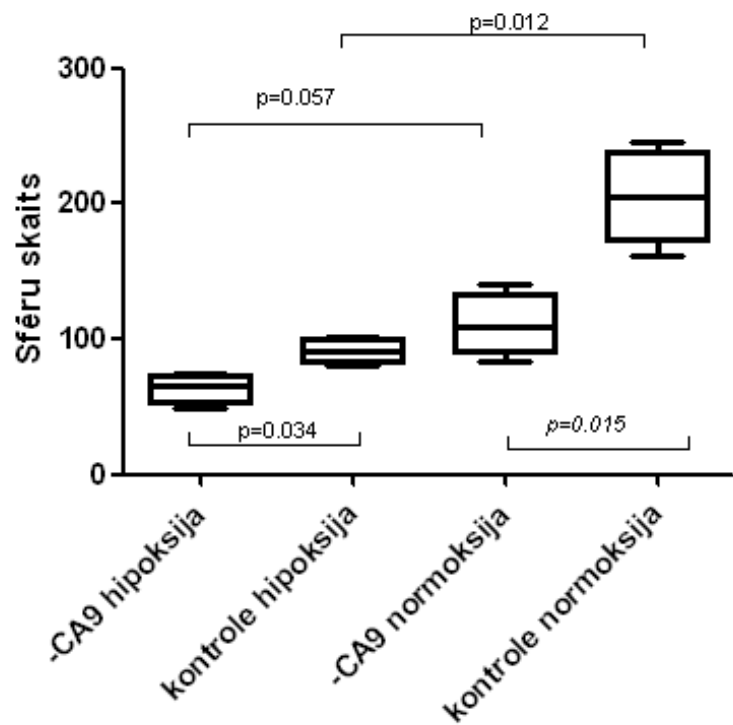


CA IX

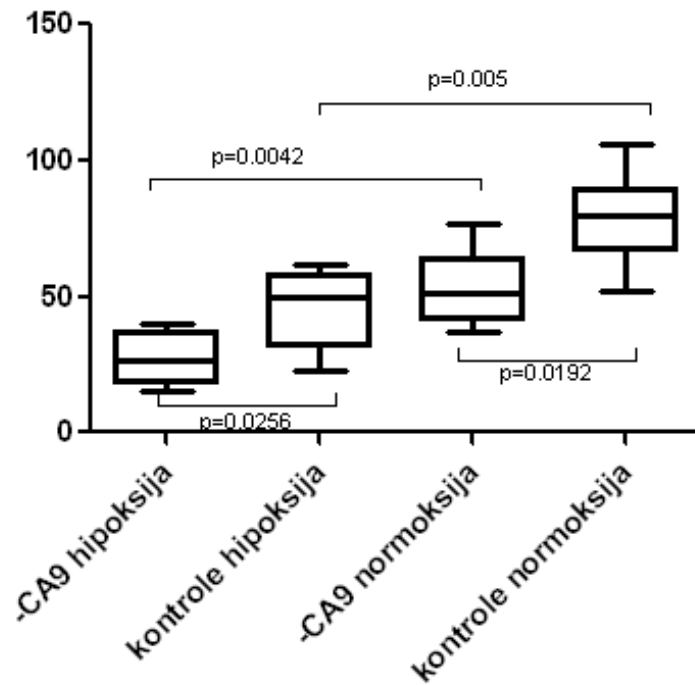


Sfēru veidošanās potenciāls

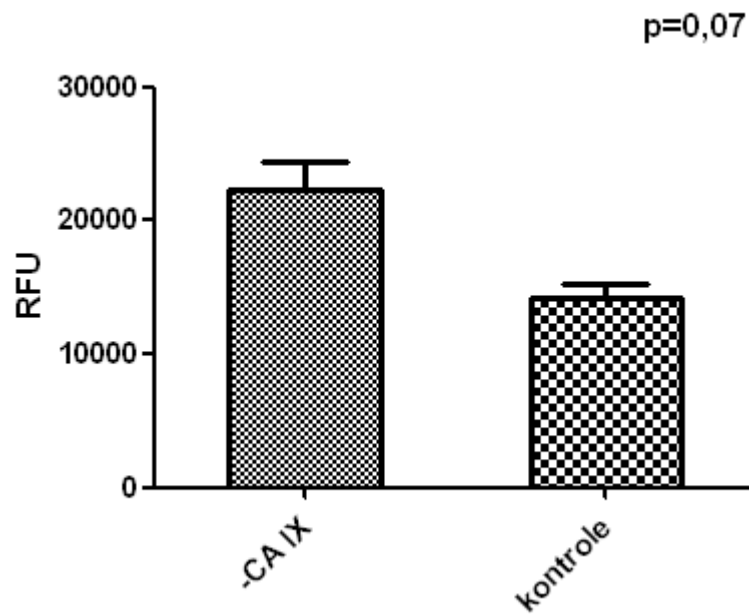
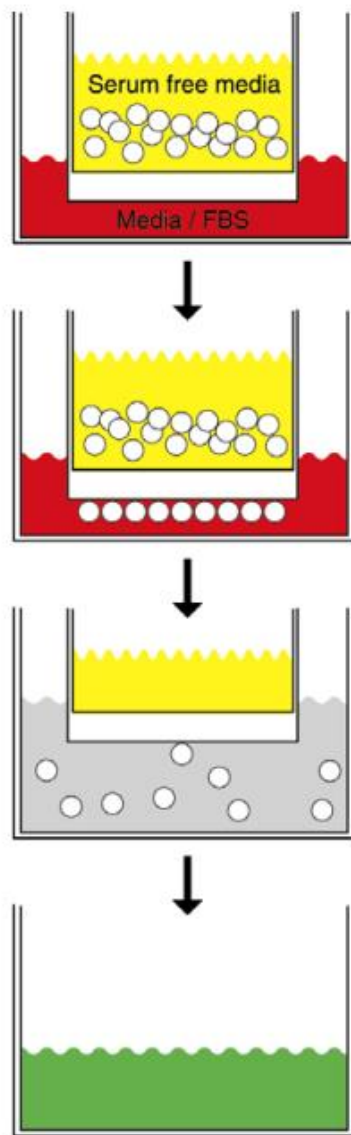
COR-L23



MCF7



CAIX ietekme uz krūts vēža šūnu invāziju

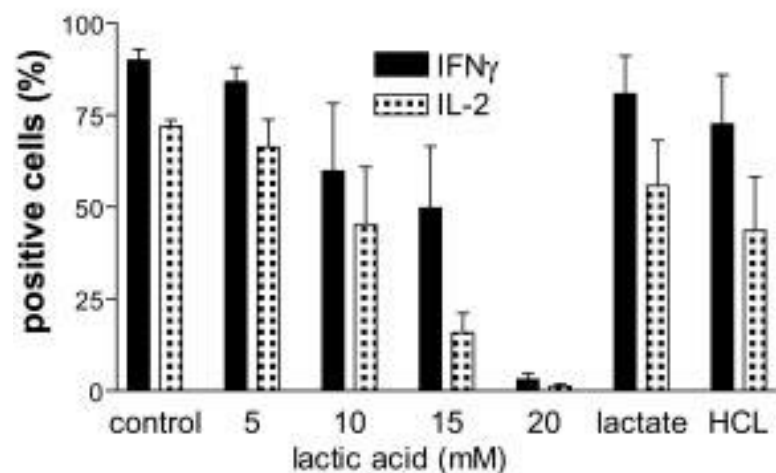
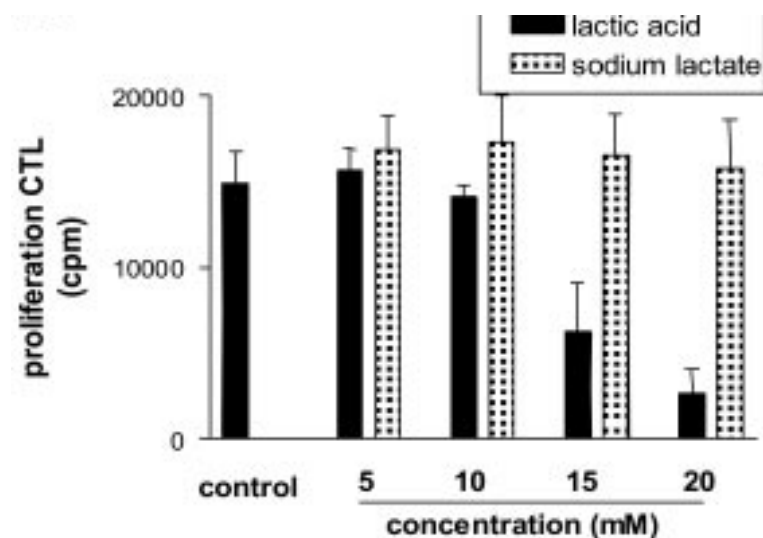


Imunoloģiskās tolerances veidošanās hipoksiskā audzēja mikrovidē

- Acidoze audzēja mikrovidē var stabilizēt hipoksijai raksturīgo transkripcijas faktoru HIF1 α , nodrošinot tā mērķgēnu ekspresiju arī normoksiskos apstākļos
- Audzējā tiek paaugstināti eksprēts HIF1 α mērķgēns VEGF un veicināta angiogēnēze, tādējādi sekmējot mielīdo supresoršūnu izplatīšanos audzējā, kuras var inhibēt T limfocītus

Inhibitory effect of tumor cell–derived lactic acid on human T cells

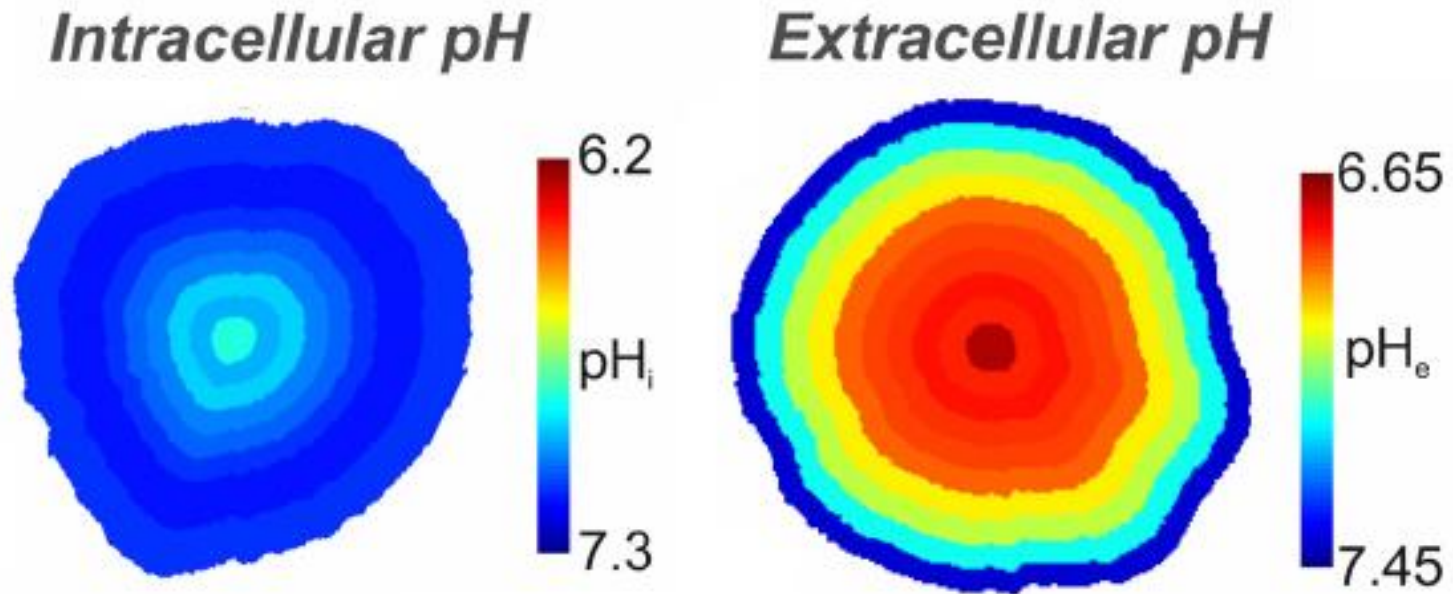
(Blood. 2007;109:3812-3819)



The Role of Carbonic Anhydrase 9 in Regulating Extracellular and Intracellular pH in Three-dimensional Tumor Cell Growths^{*[5]}

Received for publication, April 9, 2009 · Published, JBC Papers in Press, May 19, 2009, DOI 10.1074/jbc.M109.006478

Paweł Swietach[‡], Shalini Patiar[§], Claudiu T. Supuran[¶], Adrian L. Harris^{§1}, and Richard D. Vaughan-Jones^{‡1,2}



Secinājumi

- *Ca9* gēns ir paaugstināti ekspresēts gan nesīkšūnu plaušu vēža, gan krūts audzējos, salīdzinot normāliem audiem
- CA IX ekspresijas nomākšana samazina to šūnu skaitu, kam piemīt pašatjaunošanās spējas gan hipoksijas, gan normoksijas apstākļos
- CA IX ekspresijas samazināšanās ietekmē šūnu atbildes reakciju uz hipoksiskiem apstākļiem.
- Nomācot CA IX ekspresiju, hipoksiskā vidē samazinās cilmes šūnām raksturīgo gēnu kā arī histonu deacetilāžu ekspresija.
- CA IX ekspresija un tā radītā acidoze audzēja mirovidē, iespējams, kavē imūnšūnu spēju infiltrēties audzēja masā.

Turpmākie pētījumi

- Raksturot CA IX ietekmi uz šūnu agresivitāti, nosakot:
 - Invāzijas spējas
 - Jutību pret ķīmijterapiju
- Analizēt CA IX ietekmi uz audzēja cilmes šūnām krūts vēža primārajās šūnās
- Izpētīt CA IX ietekmi uz imūnšūnu infiltrācijas spējām un to aktivitāti

Paldies!