

Formulár ZK - Záverečná karta projektu

Riešiteľ: RNDr. Peter Solár, PhD.	Evidenčné číslo projektu: APVV-20-012104
Názov projektu: Erytropoetín a jeho vplyv na rast nádorov in vitro a in vivo	

Na ktorých pracoviskách bol projekt riešený:	Laboratórium bunkovej biológie, Ústav biologických a ekologických vied, Prírodovedecká fakulta, Univerzita P.J. Šafárika, Košice, Slovenská Republika
Ktoré zahraničné pracoviská spolupracovali pri riešení (názov, štát):	Laboratory for Cell and Molecular Biology, Division of Hematology and Oncology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Department of Medicine, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Udelené patenty alebo podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory vychádzajúce z výsledkov projektu:	
Publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu (uved'te i publikácie prijaté do tlače alebo pripravované): <i>Uvádzajte maximálne päť najvýznamnejších publikácií.</i>	<p>Koval' J., Fedoročko P., Solár P., Krausová T.: Pleiotropný účinok erytropoetínu a jeho aplikácia v regeneračnej medicíne. (editor: F. Lešník a A. Ostró „Nové aspekty regeneračnej medicíny“ (Nakladateľství Olomouc, In press 2007).</p> <p>Jeong J.Y., Feldman L., Solár P., Szenajch J., Sytkowski A.J.: Characterization of erythropoietin receptor and erythropoietin expression and function in human ovarian cancer cells. <i>Int J Cancer</i>. 122:274-80, 2008.</p> <p>Solár P., Feldman L., Jeong J.Y., Busingye J.R., Sytkowski A.J.: Erythropoietin treatment of human ovarian cancer cells results in enhanced signaling and a paclitaxel-resistant phenotype. <i>Int J Cancer</i>. 122:281-8, 2008.</p> <p>Solár P., Koval' J., Kleban J., Solárová Z., Lazúr J., Hodorová I., Fedoročko P., Sytkowski A.J.: Erythropoietin Inhibits Apoptosis Induced by Photodynamic Therapy in Ovarian Cancer Cells. <i>Mol. Cancer Ther.</i> (zaslaná do tlače).</p> <p>Koval' J., Solár P., Kleban J., Mikeš J., Jendželovský R., Fedoročko P.: Effect of Erythropoietin on Photodynamic Therapy of Ovarian Adenocarcinoma A2780 and SKOV3. <i>Folia Veterinaria</i>, 50, 3: Supplementum, S28-S29, 2006.</p>
V čom vidíte uplatnenie výsledkov tohto projektu:	Výsledky negatívneho účinku erytropoetínu na vybrané ovariálne adenokarcinómové bunkové línie by mohli po doplňujúcich štúdiách in vivo predstavovať dôležitú informáciu pre klinických onkológov a ich pacientov s ovariálnym adenokarcinómom, ktorým pre úpravu chemoterapiou indukovanej anémie by mal byť podávaný erytropoetín. Naše výsledky jednoznačne ukazujú, že rekombinantný erytropoetín zvyšuje rezistenciu ovariálnej adenokarcinómovej bunky na paklitaxel a fotodynamickú terapiu hyperínu, neovplyvňuje však citlivosť na cisplatinu a karboplatinu.

Podpisom záverečnej karty riešiteľ vyjadruje svoj súhlas ku zverejneniu údajov v nej uvedených.

Podpis riešiteľa:

Dátum:22.01.08.....

Charakteristika výsledkov

Evidenčné číslo: APVV-20-012104

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

Erythropoetín (Epo) - glykoproteínový hormón je popri regulácii erytropoézy známy aj svojím pôsobením na nehematopoetické bunky. Prítomnosť Epo receptora bola potvrdená v prípade niektorých normálnych, ale aj neoplastických buniek a tkanív človeka, vrátane ovariálnych nádorových buniek. V spolupráci s Oddelením hematológie a onkológie, Ústavu Beth Israel Deaconess Medical Center (Harvard Medical School) v Bostone, MA, USA sme zistili, že dlhodobá inkubácia ovariálnych adenokarcinómových buniek A2780 s Epo viedla k rozvoju bunkového fenotypu charakterizovaného ako výraznou Epo signalizáciou, tak aj rezistenciou na paklitaxel, nie však rezistenciou na cisplatinu alebo karboplatinu. Je zaujímavé, že Epo signalizácia, potvrdená zvýšenou hladinou fosforylovaného Erk1/2 proteínu, a rezistencia na paklitaxel pretrvávala aj po odstránení Epo z média, v ktorom boli A2780 bunky inkubované. Navyše, paklitaxel indukoval v prípade dlhodobo inkubovaných A2780 buniek s Epo výrazne nižšiu apoptózu ako v neinkubovaných A2780 kontrolách. Western blot analýza ukázala v prípade dlhodobo inkubovaných A2780 buniek výrazne zníženú hladinu preapoptotického proteínu Bcl-10.

Signalizácia Epo bola potvrdená aj fosforyláciou Akt proteínu ako v prípade A2780 buniek, tak aj v prípade agresívnej ovariálnej adenokarcinómovej bunkovej línie SKOV-3. Práve v prípade SKOV-3 buniek krátkodobá inkubácia (24 hod) s Epo viedla k zníženiu percenta apoptózy indukovanej hypericínom. Účinok Epo v tomto prípade vymizol po podaní Wortmaninu - inhibítora fosfatidylinozitol-3-kinázy.

Hore uvedené výsledky by mohli mať obrovský význam pre nádorových pacientov liečených paklitaxelom a/alebo hypericínom, ktorý z dôvodu úpravy krvotvorby dostávajú ľudský rekombinantný Epo alebo iné látky stimulujúce krvotvorbu.

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

Erythropoietin (Epo), a glycoprotein hormone that is the principal regulator of erythropoiesis, is known to act also on nonhematopoietic cell types. Epo receptors have been reported on the several normal and neoplastic human cells and tissues, including ovarian cancer cells. We found in cooperation with the Division of Hematology and Oncology, Beth Israel Deaconess Medical Center (Harvard Medical School) in Boston, MA, USA that long-term Epo treatment of A2780 cells resulted in the development of a phenotype exhibiting both enhanced Epo signaling, evidenced by increased peak levels of phospho-Erk1,2 and increased paclitaxel resistance. This phenotypic effect was specific for paclitaxel, since no change in cisplatin or carboplatin sensitivity was observed. In addition, the change in phenotype was stable, even after the removal of Epo. Furthermore, paclitaxel induced significantly higher percentage of apoptotic cells in long-term Epo treated A2780 cells vs. untreated control and Western blot analysis revealed significantly reduced level of proapoptotic protein Bcl-10 again in long-term Epo treated A2780 cells vs. control.

Evidence of Epo signalling was obtained also by the demonstration of Akt phosphorylation in both of A2780 and aggressive ovarian adenocarcinoma SKOV-3 cell line. Short-term (24 hod) Epo-treated SKOV-3 cells exhibited decreased apoptosis induced by Hypericin, an effect that was blocked by the phosphoinositide-3-kinase/Akt inhibitor - Wortmannin.

These findings may have implications for the clinical use of recombinant human Epo and other erythropoiesis stimulating agents to correct anemia in paclitaxel and/or hypericin-treated cancer patients.

Podpis riešiteľa: