

Záverečná karta projektu

Názov projektu

Evidenčné číslo projektu

APVV-0120-07**MOLEKULÁRNE MECHANIZMY ÚČINKU RETINOVÝCH KYSELÍN VO VZŤAHU
K TERAPII KARCINÓMOV ŠTÍTNEJ ŽLÁZY, PRSNÍKA A OBLIČKY**Zodpovedný riešiteľ **Ing. Július Brtko, DrSc.**

Príjemca

Ústav experimentálnej endokrinológie SAV, Bratislava**Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený**

1. Ústav experimentálnej endokrinológie SAV, Bratislava
2. Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava
3. Fakultná nemocnica s poliklinikou (dnešný názov: Univerzitná nemocnica Bratislava),
Urologická klinika, Bratislava
- 4.
- 5.

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

- 1.
- 2.
- 3.

**Udelené patenty/podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory, ktoré sú
výsledkami projektu**

- 1.
- 2.
- 3.

**Najvýznamnejšie publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce
výsledky projektu – uveďte aj publikácie prijaté do tlače**

1. BRTKO J., MACEJOVA D., ONDKOVA S., GALBAVY S., PODOBA J., KAUSITZ J.:
Expression of retinoic acid and retinoid X nuclear receptor subtypes in thyroid cancer: A
comparison with selected nonmalignant thyroid pathologies. *Thyroid*, 18: (Suppl. 1), S48-
S49, 2008.
2. MACEJOVÁ D., KRIŽANOVÁ O., BRTKO J.: Different mRNA expression profiling of
nuclear retinoid, thyroid, estrogen and PPARgamma receptors, their coregulators and
selected genes in rat liver and spleen in response to short-term in vivo administration of 13-
cis retinoic acid. *Toxicol. Lett.*, 184: 114-120, 2009.

3. BRTKO J., SEJNOVÁ D., ONDKOVÁ S., MACEJOVÁ D.: Malignant Triton tumour exhibits a complete expression pattern of nuclear retinoid and rexinoid receptor subtypes. Gen. Physiol. Biophys., 28: 425-427, 2009.
4. BRTKO J., MACEJOVA D., GALBAVY S.: Thyroid non-Hodgkin's lymphoma expression pattern of nuclear retinoid and rexinoid receptor subtypes. Gen. Physiol. Biophys., 29: 411-413, 2010.
5. LISKA J., ONDKOVA S., MACEJOVA D., BRTKO J.: Histological evaluation of rat mammary tumours after treatment with retinoic acid analogues – phytol, TTNPB and vitamin D3 analogue Seocalcitol. Biologia, vol. 66, Iss. 2, 2011. (in press)

Uplatnenie výsledkov projektu

Využitie metodického prístupu izolácie CTCs z periférnej krvi je v humánnej onkológii veľmi významným diagnostickým algoritmom na monitorovanie adjuvantnej terapie u pacientiek v rannom štádiu rakoviny prsníka ako aj pre identifikáciu vysoko rizikových pacientov, u ktorých zvýšené počty CTCs pretrvávajú aj po ukončení adjuvantnej liečby. Ďalším významným diagnostickým algoritmom v klinickej onkológii je poznanie údajov o expresii všetkých podtypov retinoidných a rexinoidných receptorov, čo umožní predikciu úspešnosti liečby onkologických pacientov preparátmi na báze retinových kyselín alebo ich štrukturálnymi analógmi.

CHARAKTERISTIKA VÝSLEDKOV

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

Zaviedli sa nové diagnostické metódy pre klinickú onkológiu, ktoré umožnia predikciu úspešnosti liečby retinoidmi/rexinoidmi u pacientov s nádorovými ochoreniami štítnej žľazy, prsníka a obličky. Uskutočnila sa široká paleta analýz patriacich do metodologickej oblasti molekulárnej endokrinológie, týkajúcich sa expresie všetkých podtypov jadrových receptorov retinoidov, rexinoidov ako aj vybraných ďalších jadrových receptorov a s nimi súvisiacich významných génov v ľudských vzorkách nádorov štítnej žľazy, prsníka a obličiek. Zistilo sa, že tkanivo papilárneho karcinómu štítnej žľazy exprimuje signifikantne vyššie podtypy RARalfa a RARgamma, signifikantne nižšie RARbeta a neovplyvňuje expresiu RXRalfa a RXRbeta v porovnaní so zdravým tkanivom druhého laloka štítnej žľazy toho istého pacienta. Karcinóm obličiek exprimuje v približne v rovnakej miere jadrové receptory retinoidov – RARalfa, RARbeta, RARgamma. Na druhej strane z jadrových receptorov rexinoidov je podtyp RXRgamma najmenej exprimovaný v karcinóme obličiek v porovnaní s podtypmi jadrových receptorov RXRalfa a RXRbeta. Naše výsledky ukázali sa, že karcinóm prsníka exprimuje z podtypov retinoidných receptorov RARalfa > RARbeta > RARgamma. Z jadrových receptorov rexinoidov je podtyp RXRgamma najmenej exprimovaný v karcinóme prsníka v porovnaní s podtypmi jadrových receptorov RXRalfa a RXRbeta. Uskutočnili sa in vitro a in vivo experimenty s biologicky aktívnymi látkami – ligandami transkripčných faktorov indukateľných retinoidmi alebo rexinoidmi s cieľom zistiť ich účasť v procesoch apoptózy a/alebo rediferenciácie malígnych nádorov. Zaviedli sa nové diagnostické metódy pre klinickú onkológiu, ktoré umožnia izoláciu a charakterizáciu cirkulujúcich buniek nádorových tkanív.

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

Novel diagnostic methods have been established for clinical oncology in order to predict effectiveness of therapy by retinoids/rexinoids in thyroid cancer, breast cancer and kidney cancer. A great number of molecular endocrinology analyses linked with expression of all subtypes of nuclear retinoid/rexinoid receptors, other selected nuclear receptors and corresponding genes in human thyroid cancer, breast cancer and kidney cancer tissues have been performed. It has been shown that papillary thyroid carcinomas exert enhanced

RARalpha and RARgamma expression and diminished RARbeta expression when compared to intact thyroid tissue of the corresponding patient. Expression of both RXRalpha, RXRbeta subtypes remained unchanged. Kidney carcinomas express RARalpha, RARbeta, RARgamma to the same extent. The lowest expression rate of retinoid receptors represents RXRgamma in comparison with RXRalpha and RXRbeta. Our data has shown that human breast cancer tissues expression rate of retinoid receptors is in the following order: RARalpha > RARbeta > RARgamma. In breast cancer, the lowest expression rate was found for RXRgamma when compared to RXRalpha and RXRbeta. A great variety of both in vitro and in vivo experiments with biologically active compounds - ligands for transcription factors inducible by retinoids/retinoids with the aim to investigate their participation in apoptosis and/or tumour redifferentiation have been performed. Novel diagnostic approaches for clinical oncology enabling isolation and characterization of circulating tumour cells have been established.

Svojím podpisom potvrdzujem, že údaje uvedené v záverečnej karte sú pravdivé a úplné a súhlasím s ich zverejnením.

Zodpovedný riešiteľ

Ing. Július Brtko, DrSc.

V Bratislave 27.01.2011

Štatutárny zástupca príjemcu

prof. MUDr. Iwar Klimeš, DrSc.

V Bratislave 27.01.2011

.....
podpis zodpovedného riešiteľa

.....
podpis štatutárneho zástupcu príjemcu