

Formulár ZK - Záverečná karta projektu

Riešiteľ: prof. MUDr. Ružena Tkáčová, PhD.	Evidenčné číslo projektu: APVV-0122-06
Názov projektu: Systémový zápal a expresia cytokínov v tukovom tkanive vo vzťahu k pľúcnyh funkciám a kachexii u pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc	

Na ktorých pracoviskách bol projekt riešený:	1. Univerzita P.J. Šafárika v Košiciach, Lekárska fakulta
	2. Ústav experimentálnej endokrinológie, SAV, Bratislava
Ktoré zahraničné pracoviská spolupracovali pri riešení (názov, štát):	žiadne

Udelené patenty alebo podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory vychádzajúce z výsledkov projektu:	neboli
Publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu (uveďte i publikácie prijaté do tlače):	<p>Skyba P, Kluchová Z, Joppa P, Petrášová D, Tkáčová R. Nutritional status in relation to respiratory impairment and systemic inflammation in patients with acute exacerbations of COPD. Med Sci Monitor 2009; 15(10): CR528-533 (IF 1,607). (full paper)</p> <p>Dorková Z, Petrášová D, Molčányiová A, Popovňáková M, Tkáčová R. Effects of CPAP on cardiovascular risk profile in patients with severe obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. Chest 2008;134(4): 686-692. (IF 4,143) (full paper)</p> <p>Mokrý M, Joppa P, Slabá E, Židzik J, Habalová V, Kluchová Z, Micietová L, Rozborilová E, Šalagovič J, Tkáčová R. Beta2-adrenergic receptor haplotype and bronchodilator response to salbutamol in patients with acute exacerbations of COPD. Med Sci Monitor 2008; 14: CR392-398 (IF 1,607). (full paper)</p> <p>Ukropec J, Ukropcová B, Kurdiová T, Gašperiková D, Klimeš I. Adipose tissue and skeletal muscle plasticity modulates metabolic health. Arch Physiol Biochem. 2008;114(5):357-68. (IF=0.941) (full paper)</p> <p>Ukropec J, Skyba P, Ukropcová B, Pobeha P, Kurdiová T, Joppa P, Klimeš I, Tkáč I, Gašperiková D, Tkáčová R. TNFα signalling in adipose tissue of patients with COPD and low BMI. Eur Respir J 2009; 34 (Suppl 53): 846s-847s. (Abstract)</p>
Uvádzajte maximálne päť najvýznamnejších publikácií.	
V čom vidíte uplatnenie výsledkov projektu:	Výsledky projektu budú uplatnené: a) v pokračujúcom translačnom výskume úlohy aktivácie subklinického zápalu, proapoptotických procesov a metabolickej dysregulácie v rozvoji systémových komplikácií pľúcnych chorôb, predovšetkých chronickej obštrukčnej choroby pľúc a spánkového apnoe, b) v pedagogickom procese pri výchove doktorandov a v postdoktorandskom štúdiu, c) dopady výsledkov projektu (vrátane pokračujúceho výskumu a prenosu výsledkov výskumu do praxe) majú potenciál v priebehu nasledujúcich rokov ovplyvniť manažment pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc.

Charakteristika výsledkov

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

Cieľ 1: Testovať hypotézu, že u pacientov s CHOCHP prispieva tukové tkanivo k systémovému zápalu, pričom zvýšená tvorba cytokínov je asociovaná s negatívnymi klinickými prejavmi. Splnené:

A) Dôkaz zvýšenia expresie proinflamačne pôsobiacich proteínov CD40, MKK4 a JNK v tukovom tkanive u pacientov s veľmi ťažkou CHOCHP a hypoxémiou, B) Sérové IL-6 a hsCRP pozitívne lineárne korelujú s expresiami IL-6 v tukovom tkanive. Mnohorozmerná regresná analýza ukázala, že expresie IL-6 sú prediktorom sérových IL-6 a hsCRP nezávislým od veku, pohlavia, BMI a FEV₁, C) Pacienti s nízkym BMI mali signifikantne vyšší reziduálny objem pľúc a pľúcnu kapacitu ako pacienti s obezitou (lineárny vzťah medzi BMI a FEV₁ a IC/TLC), pričom BMI korelovalo s hsCRP a GPx, D) Zistený vplyv génových polymorfizmov β 2-receptorov (haplotypu *Gly16/Glu27*) na pľúcne funkcie.

Cieľ 2: Identifikovať úlohu expresie transkripčných faktorov (*NF-kB*) a expresie *HIF-1 α* v tukovom tkanive v expresii zápalových adipocytokínov. Splnené:

A) U kachektických i obéznych pacientov s CHOCHP dochádza k aktivácii pro-zápalového-NFkB transkripčného programu prostredníctvom RANKL/RANK. U obéznych dochádza i k stimulácii proti-zápalového OPG; pri kachexii je zápal v dôsledku potlačenia OPG v tukovom tkanive zvýraznený, B) Identifikovali sme zvýšenú expresiu 27 génov *HIF-1 α* signálu pri kachexii, vrátane proangiogénneho VEGF α , C) Tukové tkanivo pri kachexii obsahovalo o 51% viac mitochondriálnej DNA v porovnaní s pacientmi bez kachexie; množstvo mitochondriálnej DNA pozitívne korelovalo s expresiou mitochondriálneho génu UCP2.

Cieľ 3: Sledovať vzťahy medzi expresiou zápalových adipocytokínov a metabolickým fenotypom. Splnené:

A) Nález zvýšenia bazálneho metabolizmu (resting energy expenditure, REE) pri kachexii súvisiaci so zvýšením metabolizmu tukového tkaniva, B) Expresia viacerých pro- a protizápalovo pôsobiacich adipokínov je asociovaná s inzulínovou rezistenciou a/alebo úrovňou bazálneho metabolizmu (napr. leptín, osteoprotegerín).

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

Objective 1: To test the hypothesis that adipocyte tissue contributes to systemic inflammation, and increased cytokine production is related to adverse clinical consequences in patients with COPD. Fulfilled:

A) Findings of increased adipose tissue (AT) expression of proinflammatory proteins CD40, MKK4 and JNK in severe COPD with hypoxemia, B) There is a significant positive correlation between serum IL-6 and hsCRP with IL-6 expression in AT. In multiple linear regression analysis, IL-6 expression in AT is an independent predictor of serum IL-6 and hsCRP, C) Patients with low BMI have significantly higher residual lung volume and lung capacity compared to obese patients (linear relationship between BMI and FEV₁ or IC/TLC); BMI also correlated with serum hsCRP and GPx, D) Finding of the effects of β 2-receptor polymorphisms (haplotype *Gly16/Glu27*) on pulmonary functions.

Objective 2: To identify the role of the subcutaneous AT expression of transcription factors (*NF-kB*) and *HIF1 α* on inflammatory adipokines expression. Fulfilled:

A) The activation of NF-kB-related proinflammatory pathways through RANKL/RANK proteins was observed in both cachectic and obese patients with COPD. In obese subjects a concomitant activation of antiinflammatory OPG was observed, whereas in cachexia the suppression of OPG resulted in increased AT inflammation, B) We identified increased expression of 27 genes of the *HIF-1 α* signalling in cachexia, including proangiogenic VEGF α , C) Adipose tissue in cachexia contained increased mitochondrial DNA (by 51%) compared to noncachectic patients; the amount of mitochondrial DNA was positively related to the expression of mitochondrial gene UCP2.

Objective 3: To determine the links between inflammatory adipocytokine expression and metabolic phenotype.

Fulfilled: A) Detection of increased basal metabolism (resting energy expenditure, REE) in cachexia that results from increased AT metabolism, B) Expression of multiple pro- and antiinflammatory adipokines was associated with insulin resistance and/or basal metabolism (i.e., leptin, osteoprotegerin).

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

Podpis zodp. riešiteľa:

Dátum:

Podpis štatutárneho zástupcu:

Pečiatka: