

Záverečná karta projektu

Názov projektu Evidenčné číslo projektu **APVV-0134-11****Úloha hypoxie v aktivácii molekulárnych dráh asociovaných so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom u pacientov so spánkovým apnoe a ich ovplyvnenie liečbou**Zodpovedný riešiteľ **prof. MUDr. Ružena Tkáčová, DrSc.**Príjemca **Univerzita P.J. Šafárika v Košiciach**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

1. Univerzita P. J. Šafárika v Košiciach, Lekárska fakulta, Košice
2. Medzinárodné laserové centrum, Bratislava
- 3.
- 4.
- 5.

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

1. Faculty of Pharmacy, University of Belgrade, Belgrade, Serbia
2. Euro-Mediterranean Institute of Science and Technology, Italy
3. Royal Infirmary Edinburgh, Scotland, United Kingdom

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. Tisko R, Sopkova Z, Habalova V, Dorkova Z, Slaba E, Javorsky M, Tkac I, Riha RL, Tkacova R. Effects of apolipoprotein E genotype on serum lipids in obstructive sleep apnoea. Eur Respir J. 2014 Apr;43(4):1097-105. IF=7,125
2. Tkáč I, Klimčáková L, Javorský M, Fabianova M, Schroner Z, Hermanová H, Babjaková E, Tkáčová R. Pharmacogenomic association between a variant in SLC47A1 gene and therapeutic response to metformin in type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2013;15(2):189-191. IF=5.181
3. Bacharova L, Triantafyllou E, Vazaios C, Tomeckova I, Paranicova I, Tkacova R. The

effect of obstructive sleep apnea on QRS complex morphology. J. Electrocardiology 2015; 48: 164-170. IF=1,361

4. Brúsik M, Ukropec J, Joppa P, Ukropcová B, Skyba P, Baláž M, Pobeha P, Kurdiová T, Klimeš I, Tkáč I, Gašperíková D, Tkáčová R. Circulatory and adipose tissue leptin and adiponectin in relationship to resting energy expenditure. Physiol Res. 2012;61(5):469-80. IF=1.531

5. Tóthová P, Krafcíková P, Víglaský V. Formation of highly ordered multimers in g-quadruplexes. Biochemistry. 2014 Nov 18;53(45):7013-27. IF=3,015

Uplatnenie výsledkov projektu

Rozpoznanie zvýšenej kardiovaskulárnej morbidity a mortality u pacientov s obštrukčným spánkovým apnoe (OSA) vyvolalo v posledných rokoch zintenzívnenie výskumu v oblasti kardiorespiračných vzťahov a v problematike negatívnych dôsledkov chronickej intermitentnej hypoxia, a to predovšetkým kvôli potrebe vytvorenia stratégie na zníženie kardiovaskulárneho rizika u týchto chorých. Výsledky riešenia nášho projektu majú aplikačný význam, pretože rozpoznanie mechanizmov prispievajúcich k zvýšeniu kardiovaskulárneho a metabolického rizika u pacientov s OSA, ako aj možností ich liečebného ovplyvnenia majú významný potenciál zlepšiť taktiež klinickú prax, s priaznivými dôsledkami na prognózu a manažment týchto chorých.

1 Uplatnenie výsledkov projektu v ďalšom výskume

Prispeli sme k poznaniu úlohy hypoxie a genetickej predispozície v rozvoji dyslipidémie, artériovej hypertenzie a endotelovej dysfunkcie, a tým sme prispeli k objasneniu patomechanizmov kardiovaskulárnych a metabolických komorbidít pri OSA. Zistili sme tiež priaznivý vplyv neinvazívnej ventilácie na funkciu endotelu, inzulínovú senzitivitu a oxidatívny stres.

Tieto výsledky môžu prispieť k iniciácii randomizovaných štúdií sledujúcich vplyv neinvazívnej ventilácie na vybrané kardiálne a metabolické parametre.

2 Uplatnenie výsledkov projektu v klinickej praxi

Lopez-Jimenez a spol. (2008) zdôraznili, že výskum spánkových porúch dýchania sa v súčasnosti javí ako jedna z najslubnejších oblastí budúceho preventívneho a terapeutického pokroku v kardiovaskulárnych ochoreniach. Naša analýza mechanizmov prispievajúcich k nežiaducim kardiovaskulárnym a metabolickým komplikáciám OSA v rámci riešenia projektu má potenciál ovplyvniť terapeutické a preventívne stratégie zamerané na zníženie systémového zápalu a inzulínovej rezistencie s cieľom zlepšenia klinického stavu a prognózy pacientov s týmto ochorením.

3 Uplatnenie výsledkov vo vzdelávaní

Riešenie projektu prispelo k výchove 16 PhD študentov a 24 diplomantov, z nich 2/3 v súčasnosti pokračujú v štúdiu a využívajú výsledky riešenia projektu. V rámci dopadov riešenia projektu vo vzdelávaní budú na PhD štúdium v ďalších akademických rokoch prijatí ďalší študenti, ktorých práca bude bezprostredne nadväzovať na výsledky projektu.

3 Prínos pre spoločnosť

Prínos pre spoločnosť vyplýva zo skutočnosti, že rozpoznanie jedincov s vysokým rizikom prítomnosti spánkových porúch dýchania s rizikom závažných kardiovaskulárnych a metabolických komorbidít a vysokej mortality má potenciál zintenzívniť preventívne a terapeutické opatrenia tak, že dôjde k zníženiu morbidity a mortality na tieto choroby. Súčasne je možné predpokladať zlepšenie kvality života a zvýšenie pracovnej schopnosti v tejto skupine chorých.

CHARAKTERISTIKA VÝSLEDKOV

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

1 Vplyv interakcií medzi genetickým pozadím a hypoxiou dyslipidémie a hypertenziu:

1a) OSA a s ním asociovaná chronická intermitentná hypoxia majú negatívny vplyv na lipidový profil, nezávisle od genotypu APOE. Rizikový $\epsilon 4$ APOE genotype ako i metabolický syndróm nezávisle zvyšujú počet malých denzných LDL častíc u pacientov s obštrukčným spánkovým apnoe (OSA).

1b) Zistili sme vzťah medzi génovým polymorfizmom JAG1 génu a systolickým i diastolickým tlakom u pacientov s OSA – prvá replikačná štúdia realizovaná na základe výsledkov GWAS.

1c) Identifikovaná bola asociácia medzi CAPN10 a SLC47A1 génovým polymorfizmom a liečebnou odpoveďou na metformín u diabetikov 2. typu.

2 Sledovanie vzťahov medzi chronickou hypoxiou a kardiometabolickými parametrami:

2a) Akceleráciu aterosklerózy karotických artérií a arteriálna tuhosť (stiffness) stúpajú so závažnosťou OSA a nočnej hypoxie, pričom sú vo vzťahu k miere oxidatívneho stresu.

2b) Závažnosť nočnej hypoxie je nezávislým prediktorom energetického výdaja a inzulínovej rezistencie.

2c) Pacienti s OSA majú významné zmeny v morfológii QRS komplexu, ktoré poukazujú na elektrickú remodeláciu, ktorá nastupuje skôr než dôjde k vzniku porúch srdcového rytmu.

2d) Eliminácia OSA neinvazívnou ventiláciou zlepšuje parametre cievnych funkcií a zmierňuje oxidatívny stres.

3 Molekulárne mechanizmy proaterogénnych, zápalových a apoptických dráh pri hypoxii:

3a) Taurín nemá významný vplyv na prežívanie HAEC buniek a distribúciu Bcl2 proteínov.

3b) G-bohaté sekvencie v promótorových oblastiach génov vytvárajú štruktúrne motívy regulačných mechanizmov zúčastnených v expresii génov (HIF1 α , VEGF, c-KIT a Bcl-2).

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

1 Effects of interactions between genetic background & hypoxia on dyslipidaemia and hypertension:

1a) Obstructive sleep apnea (OSA) and associated chronic intermittent hypoxia negatively affect lipid profile, independently of APOE genotype. The risky $\epsilon 4$ APOE genotype and metabolic syndrome increase the number of small dense LDL particles in patients with obstructive sleep apnea (OSA).

1b) We identified an association between JAG1 gene polymorphism and systolic and diastolic blood pressure in patients with OSA – first replication study based on former GWAS.

1c) An association between CAPN10 & SLC47A1 gene polymorphisms and therapy response to metformin in patients with Type 2 diabetes was identified.

2 Study of the relationships between chronic hypoxia and cardiometabolic parameters:

2a) Acceleration of carotid artery atherosclerosis and arterial stiffness increase with the severity of OSA and nocturnal hypoxia, and relate to systemic oxidative stress.

2b) Nocturnal hypoxia independently predicts energy expenditure and insulin resistance.

2c) Patients with OSA have changes in morphology of QRS complex suggestive of electrical remodeling that occurs before heart rhythm disturbances appear.

2d) Therapy of OSA with CPAP improves vascular function and reduces oxidative stress.

3 Proatherogenic, inflammatory and proapoptotic pathways in hypoxia:

3a) Taurine has no significant effect on HAEC survival and Bcl2 protein distribution.

3b) G-rich quadruplexes in promotor regions form structural motifs involved in regulatory mechanisms affecting gene expression (including HIF1 α , VEGF, c-KIT a Bcl-2).

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

Zodpovedný riešiteľ

prof. MUDr. Ružena Tkáčová, DrSc.

V Košiciach 21.01.2016

Štatutárny zástupca príjemcu

prof. RNDr. Pavol Sovák, CSc.

V Košiciach 21.01.2016

.....
podpis zodpovedného riešiteľa

.....
podpis štatutárneho zástupcu príjemcu