



## Záverečná karta projektu

Názov projektu

Evidenčné číslo projektu **APVV-0147-10**

**Objasnenie účinku vybraných endokrinných disruptorov zvyšujúcich riziko vývoja nádorov prsníka, prostaty a ovariálnych dysfunkcií.**

Zodpovedný riešiteľ **RNDr. Mária Ficková, CSc.**

Príjemca **Ústav experimentálnej endokrinológie SAV**

### Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

1. Ústav experimentálnej endokrinológie SAV
- 2.
- 3.
- 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. Fickova M., Havranek T., Macejova D., Brtko J., Mlynarcikova A.: Bisphenol A modifies proliferation of human breast carcinoma cells.  
<http://www.mpsr.sk/index.php?navID=752&navID2=752&slD=111&id=6847>
2. Ficková M., Havránek T., Brtko J., Macejová D.: Reduced expression of genes for nuclear receptors RXRalpha and RXRbeta by bisphenol A in human mammary cancer cells (MCF7). Toxicology Letters, 221S: S112-S113, P08-46, 2013. IF=3,145
3. Fickova M., Havranek T., Mlynarcikova A.: Bisphenol A modifies estradiol effect on MCF7 cell proliferation. Modulation of apoptosis.  
2nd Congress on Steroid Research, Chicago, USA, 10-12 March 2013.

online:<https://elsevier.conference-services.net/secureProgrammeLogin.asp?conferencelD=3173>

4. Mlynarcikova A., Macho L., Fickova M.: Bisphenol A alone or in combination with estradiol modulates cell cycle- and apoptosis-related proteins and genes in MCF7 cells.

Endocr Regul. 2013 Oct;47(4):189-99

5. Fickova M., Cunderlikova B., Macejova D., Brtko J, Mlynarcikova, A. The proliferative effects of Bisphenol A in human MCF7 breast carcinoma cells and LNCaP prostate carcinoma cells.

International Journal of Molecular Medicine. Volume: 34 Supplement: 1 Pages: S68. A: 355. 2014 ISSN 1107-3756. IF: 1,88.

6. Mlynarcikova A., Fickova M., Scsukova S.:

Impact of endocrine disruptors on ovarian steroidogenesis. Endocrine Regulations, Vol. 48, 201–224, 2014

### **Uplatnenie výsledkov projektu**

Získané výsledky o účinku bisfenolu A na procesy apoptózy a bunkového cyklu v ľudských nádorových bunkách prsníka a prostaty by mali byť predovšetkým publikované v zahraničnej odbornej literatúre. Je potrebné formou popularizačných článkov, prednášok, letákov, cez informačné médiá a odborné združenia, zoznámiť slovenskú verejnosť so škodlivosťou plastových obalov na potraviny, nápoje, spotrebných produktov, a apelovať na používanie alternatívnych, t.j. sklenených a papierových materiálov. Bolo by potrebné/vhodné urobiť skríning výskytu hormonálne-dependenčných foriem rakoviny v závislosti od doby zahájenia používania plastových výrobkov na Slovensku. Získali by sa tak údaje, ktoré by prispeli do databázy celosvetových údajov.

### **CHARAKTERISTIKA VÝSLEDKOV**

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

Výsledky projektu podávajú dôkaz o stimulačných účinkoch bisfenolu A (BPA), priemyselný xenoestrogén, na progresiu ľudskej rakoviny prsníka (bunky MCF7) a prostaty (bunky LNCaP). Proliferačné účinky nastupujú pomaly, u MCF7: 130 % po 3 dňoch, LNCaP: 120 % po 5 dňoch. V ani jednom modeli však BPA samotný, alebo v kombinácii, neprekonal účinky prirodzených hormónov, estradiolu a dihydrotestosterónu. K BPA stimulovanej proliferácii buniek MCF7 prispievajú zmeny na úrovni: a/ apoptózy, t.j. znížené expresie Bax, p53 génov a proteínov a súčasne zvýšené hladiny antiapoptického Bcl2 proteínu; b/ bunkového cyklu, tj. zvýšenej expresii cyklín A2 a D1 proteínov. BPA inhiboval expresiu jadrových receptorov RAR $\alpha$  a RAR $\gamma$ ; indukoval zníženie aktivity antioxidantného enzýmu SOD1 (superoxiddismutáza) paralelne s poklesom mRNA pre enzým. V granulóznych bunkách ovárií ošipovaných BPA mení syntézu steroidných hormónov a funkcie enzýmov steroidogenézy. BPA v LNCaP bunkách nemení expresiu génu pre androgénový receptor, zvýšenú proliferáciu buniek charakterizujú: 1/ vzostup proteínu cyklínu A2, vyššia hladina génu a proteínu cyklínu D1; 2/ pokles proapoptického Bax proteínu. BPA znižoval aktivitu SOD1 enzýmu a expresiu jeho génu; inhiboval expresiu génu pre RXR $\alpha$  receptor all trans kyseliny retinovej. BPA indukoval pomalý a dávkovo závislý vzostup produkcie PSA, avšak bez zmien v expresii génu pre PSA. Testovala sa proliferačná aktivita ftalátov (DEHPa BBP) a fenolov (OP a NP). Len DEHP indukoval výraznejšiu proliferáciu LNCaP buniek. Podrobná analýza mechanizmov proliferačných účinkov DEHP pokračuje. Účinky kombinácií BPA s endogénnymi hormónmi nemali synergický charakter.

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

The results of the present project demonstrate the stimulatory effects of bisphenol A (BPA), an industrial xenoestrogen, on the progression of human breast cancer (MCF7 cells) and prostate cancer (LNCaP cells). The proliferative effects occur after prolonged exposition, in MCF7: 130% after 3 days, LNCaP: 120 % after 5 days. In none of the cell lines BPA alone, or in the combination, did overcome the activity of natural hormones, dihydrotestosterone and estradiol. BPA-stimulated MCF7 cell proliferation is partially induced by changes in: a/ apoptosis, e.g., diminished expression of Bax, p53 proteins and genes, and elevated antiapoptotic Bcl2 protein level; b/ cell cycle, e.g., increased expression of cyclin A2 and D1 proteins. BPA inhibited expression of nuclear receptors RXR $\alpha$  and RXR $\gamma$ ; reduced the activity of antioxidative enzyme SOD1 (superoxid dismutase) and the reduction of mRNA for the enzyme. In granulosa cells from porcine ovary, BPA modulated synthesis of steroid hormones and the functions of steroidogenic enzymes. In LNCaP cell, BPA did not influence androgen receptor gene expression; stimulation of cell proliferation is characterised by: a/ higher cyclin A2 protein level, elevated expressions of both, cyclin D1 gene and protein; b/ decreased proapoptotic Bax protein. BPA inhibited SOD1 enzyme activity and the expression of SOD1 gene; inhibited expression of gene for nuclear all trans retinoic acid receptor RXR $\alpha$ . BPA gently and in dose dependent manner stimulated PSA production, without modulation of PSA gene. The proliferative activity of phthalates (DEHP and BBP) and phenols (OP and NP) had been tested as well. Only DEHP induced significant proliferation in LNCaP cells. The effects of BPA combinations with endogenous hormones did not display synergic character.

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

**Zodpovedný riešiteľ**

RNDr. Mária Ficková, CSc.

V Bratislave 28.11.2014

**Štatutárny zástupca príjemcu**

Ing. Štefan Zórad, CSc.

V Bratislave 28.11.2014

.....  
podpis zodpovedného riešiteľa

.....  
podpis štatutárneho zástupcu príjemcu