

Formulár ZK - Záverečná karta projektu

Riešiteľ: RNDr. Richard Kvetňanský, DrSc.	Evidenčné číslo projektu: APVV-0148-06
Názov projektu: Molekulárno-genetické mechanizmy regulácie adaptácie sympatoadrenálneho systému na stress	

Na ktorých pracoviskách bol projekt riešený:	Ústav experimentálnej endokrinológie SAV, Bratislava
Ktoré zahraničné pracoviská spolupracovali pri riešení (názov, štát):	New York Medical College, Valhalla, USA National Institute of Child and Human Development, NIH, Bethesda, USA Department of Physiology, Georgetown University, Washington, USA

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 (uved'te i publikácie prijaté do tlače): <i>Uvádzajte maximálne päť najvýznamnejších publikácií.</i>	STRESS, NEUROTRANSMITTERS, AND HORMONES: Neuroendocrine and Genetic Mechanisms. <u>R.Kvetňanský</u>, G.Aguilera, D.Goldstein, D.Ježová, O.Križanová, E.L.Sabban, K.Pacak (eds.), Blackwell Publishing, Boston, 2008, pp. 1-570. <u>Kvetnansky R.</u> , Sabban E.L., Palkovits M.: Catecholaminergic systems in stress: structural and molecular genetic approaches. <i>Physiol. Rev.</i> 89 (2): 535-606, 2009. (IF = 35,000) Kuo LE, Kitlinska JB, Tilan JU, Li L, Baker SB, Johnson MD, Lee EW, Burnett MS, Fricke ST, <u>Kvetnansky R</u> , Herzog H, Zukowska Z. Neuropeptide Y acts directly in the periphery on fat tissue and mediates stress-induced obesity and metabolic syndrome. <i>Nature Medicine</i> 2007 Jul;13(7): 803-811. (IF = 27.553) <u>Kvetňanský R.</u> , Križanová O., Tillinger A., Sabban E.L., Thomas S.A., and Kubovčáková L.: Regulation of gene expression of catecholamine biosynthetic enzymes in dopamine-beta-hydroxylase and CRH-knockout mice exposed to stress. <i>Annals New York Academy of Sciences</i> 1148: 257-268, 2008. (IF = 1.731) Tai TC, Claycomb R, Siddall BJ, Bell RA, <u>Kvetnansky R</u> , Wong DL. Stress-induced changes in epinephrine expression in the adrenal medulla in vivo. <i>J. Neurochem.</i> 2007 May;101(4): 1108-1118. (IF = 4.500)
V čom vidíte uplatnenie výsledkov projektu:	Aplikácia dôkazu kandidátnych génov pre adaptáciu sympatoadrenálneho systému na dlhodobý stress pri kardiovaskulárnych a psychických ochoreniach.

Charakteristika výsledkov

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

Cieľom predloženého projektu bolo štúdium aktivity sympatoadrenálneho systému (SAS) na molekulárno-genetickej úrovni u potkanov a myši vystavených stresu, predovšetkým objasnenie procesu adaptácie SAS na chronické pôsobenie stresorov a odpovede na nové, heterotypické stresory. Mechanizmy molekulárno-genetickej regulácie catecholaminergného systému sa skúmali na úrovni mozgových oblastí priamo inervujúcich SAS, sympatických ganglií (SG), drene nadobličiek (AM) a na úrovni efektorových orgánov inervovaných sympatikom, predovšetkým v srdci. Sledovala sa expresia génov enzýmov a receptorov catecholamínov (CA), promótorov génov, transkripčné faktory a translácia ich proteínov. Dokázala sa významná regulácia hypotalamických oblastí, najmä paraventriculárneho jadra (PVN) na všetky zložky SAS, vrátane srdca. Deafferentácia PVN významne redukovala aktivitu SAS. Pozitronová emisná tomografia potvrdila špecifickú aktiváciu mozgových oblastí hlavne u zvierat adaptovaných na stres. Dokázali sa výrazné zmeny hladín mRNA a proteínov (prevažne stimulácia) génov enzýmov syntézy CA, adrenergických receptorov a transkripčných faktorov v AM, SG a v srdci zvierat dlhodobo vystavovaných homotypickému stresu, resp. heterotypickému, novému stresu. Adaptované zvieratá vykazovali vzostup väčšiny meraných parametrov a zvýšene odpovedali na vystavenie novému stresoru. Na geneticky modifikovaných „knockoutovaných“ myšiach – CRH KO (nemajú CRH a neaktivujú HPA os) a DBH KO (nesyntetizujú noradrenalín) sa dokázal významný vplyv humorálnej regulácie na expresiu génov syntézy CA. Microarray analýza ukázala, že v AM opakovane stresovaných potkanov dochádza k aktivácii niekoľkých génov, ktoré možno považovať za kandidátne gény adaptovaného SAS (Egr1, Fra2). Tento poznatok považujeme za mimoriadne významný pri vysvetľovaní mechanizmu adaptačného procesu a hyperreakcie organizmu na nový podnet. Pri sledovaní receptorov CA v srdci je najvýznamnejším poznatkom stresom-indukovaný vzostup β_3 -AR receptorov, ktoré majú protektívny účinok na činnosť srdca, čo môže predstavovať jednu zo zložiek mechanizmu adaptácie SAS na stres. Ciele predloženého projektu boli kompletne splnené.

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

The main aim of this project was to investigate the activity of sympathoadrenal system (SAS) at the molecular-genetic level in rats and mice exposed to stress situations, especially the clarification of SAS adaptation process to chronic influence of stressors and responses to novel, heterotypic stressors. Mechanisms of molecular-genetic regulation of the catecholaminergic system have been investigated at the level of brain areas directly innervating SAS, sympathetic ganglia (SG), adrenal medulla (AM) and at the level of sympathetically innervated effector organs, mainly in the heart. Gene expression of catecholamine (CA) enzymes and receptors, gene promoters, transcription factors, and proteins translation have been investigated. An important regulation by hypothalamic areas, especially the paraventricular nucleus (PVN) of all components of SAS, including the heart, was found. PVN deafferentation reduced significantly the SAS activity. Specific activation of brain areas, especially in animals adapted to stress were detected using positron emission tomography. Huge changes of mRNA levels and proteins (mainly elevation) of CA biosynthetic enzyme genes, adrenergic receptors and transcription factors in AM, SG and the heart of animals long-term exposed to homotypic stressor, or to heterotypic novel stressor were observed. Adapted animals have shown increases in the majority of parameters measured, and their responses to novel stressors were exaggerated. In genetically modified knock-out mice – CRH KO (they do not produce CRH and do not activate HPA axis) and DBH KO (do not synthesize norepinephrine) the important effect of humoral regulation on expression of CA genes was confirmed. Microarray analysis of AM has shown activation of several genes, which could be stated as candidate genes for adapted SAS (Egr1, Fra2). We understand this finding as extremely important for explanation of the mechanism of adaptation process and the exaggerated response of the organism to novel stressor. The most important finding in investigation of CA receptors in the heart is the stress-induced increase in β_3 -adrenoceptors, which show a protective effect on heart activity and may play a role in SAS adaptation to stress. The aims of this project have been completely fulfilled.

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

28.01.2010

Podpis zodp. riešiteľa:

Dátum:

Podpis štatutárneho zástupcu:

Pečiatka: