



Záverečná karta projektu

Názov projektu

Evidenčné číslo projektu

APVV–0160-11

Protinádorový účinok biologicky aktívnych ligandov heterodimérov nukleárných retinoidných X receptorov v tkanivových kultúrach nádorových buniek

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. Ústav molekulárnej fyziológie a genetiky SAV
3. Ústav experimentálnej onkológie SAV
- 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. Publikácie in extenso v karentových časopisoch:

• Macejová D., Galbavý S., Podoba J., Bialešová L., Brtko J.: mRNA expression pattern of retinoic acid and retinoid X nuclear receptor subtypes in human thyroid papillary carcinoma. *Oncology Reports*, 30: 2371-2378, 2013. (IF2012: 2,297)

• Lenko V., Bialesova L., Macejova D., Bujdak P., Breza J., Brtko J.: The relationship between renal cell carcinoma and nuclear retinoid/rexinoid receptors. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 157: 316-324, 2013. (IF2012: 0,990)

- Bialešová L., Brtko J., Lenko V., Macejová D.: Nuclear receptors - target molecules for isoflavones in cancer chemoprevention. *Gen. Physiol. Biophys.*, 32: 467–478, 2013. (IF2012: 0,852)
- Breier A., Stetka J., Boháčová V., Macejová D., Brtko J., Sulová Z.: Effect of 9-cis retinoic acid and all-trans retinoic acid in combination with verapamil on P-glycoprotein expression in L1210 cells. *Neoplasma*, 61: 553-565, 2014. (IF2013: 1,642)
- Flodrova D., Benkovska D., Macejova D., Bialesova L., Hunakova L., Brtko J., Bobalova J.: Proteomic analysis of changes in the protein composition of MCF-7 human breast cancer cells induced by all-trans retinoic acid, 9-cis retinoic acid, and their combination. *Toxicol. Lett.*, 232: 226-232, 2015. (IF2014: 3.262)
- Fickova M., Macho L., Brtko J.: A comparison of the effects of tributyltin chloride and triphenyltin chloride on cell proliferation, proapoptotic P53, Bax, and antiapoptotic Bcl-2 protein levels in human breast cancer MCF-7 cell line. *Toxicol. In Vitro*, 29: 727-731, 2015. (IF2014: 2.903)
- Brtko J., Dvorak Z.: Triorganotin compounds - ligands for "rexinoid" inducible transcription factors: Biological effects. *Toxicol Lett.*, 234: 50-58, 2015. (IF2014: 3.262)
- Bialesova L., Novotna A., Macejova D., Brtko J., Dvorak Z.: Agonistic effect of selected isoflavones on arylhydrocarbon receptor in a novel AZ-AhR transgenic gene reporter human cell line. *Gen. Physiol. Biophys.*, 34: 331-334, 2015. (IF2014: 1.173)
- Illes P., Brtko J., Dvorak Z.: Development and characterization of a human reporter cell line for the assessment of thyroid receptor transcriptional activity: A case of organotin endocrine disruptors. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 63: 7074-7083, 2015. (IF2014: 2.912)
- Líška J., Brtko J., Dubovický M., Macejová D., Kissová V., Polák Š., Ujházy E.: Relationship between histology, development and tumorigenesis of mammary gland in female rat. *Exp. Anim.* 2015 Sep 30. [Epub ahead of print] (IF2014: 0.965) In press
- Hunakova L., Macejova D., Toporova L., Brtko J.: Anticancer effects of tributyltin chloride and triphenyltin chloride in human breast cancer cell lines MCF-7 and MDA-MB-231. *Tumour Biol.* 2015 Dec 9. [Epub ahead of print] (IF2014: 3.611) In press

2. Vedecké práce v karentovaných časopisoch:

- Macejová D., Bialešová L., Havránek T., Brtko J., Ficková M.: Effects of di(2-ethylhexyl)-phtalate alone or in combination with 17beta-estradiol on expression of RXRalpha and RXRbeta retinoid X receptor subtypes in the MCF-7 breast cancer cell line. *Toxicology Letters*, 221S: S105, P08-23, 2013. (IF2012: 3,145)
- 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. (IF2012: 3,145)
- Macejová D., Bialešová L., Havránek T., Brtko J., Ficková M.: Effects of di(2-ethylhexyl)-phtalate alone or in combination with 17beta-estradiol on expression of RXRalpha and RXRbeta retinoid X receptor subtypes in the MCF-7 breast cancer cell line. *Toxicology Letters*, 221S: S105, P08-23, 2013. (IF2012: 3,145)
- 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. (IF2012: 3,145)

- Bialesova L., Novotná A., Macejova D., Brtko J. Dvorak Z.: Agonistic/antagonistic effects of selected isoflavones in AZ-AHR cell line. Toxicology Letters, 229S: S146, P-3.4, 2014. (IF2013: 3,355)

- Brtko J., Macejová D., Bialesova L., Toporova L., Flodrova D., Bobalova J.: Effect of all-trans retinoic acid, 9-cis retinoic acid and their combination on the expression of selected nuclear RARs and RXRs and protein profile in human MCF-7 breast cancer cell line. Toxicology Letters, 238S: S373, 2015. (IF2014: 3.262)

- Macejova D., Bialesova L., Toporova L., Brtko J.: Biological effects of selected triorganotin compounds – retinoid X receptor ligands in estrogen receptor negative MDA-MB-231 human breast cancer cells. Toxicology Letters, 238S: S374, 2015. (IF2014: 3.262)

3. Publikácie in extenso v nekarentovaných časopisoch

- Flodrova D., Benkovska D., Macejova D., Bialesova L., Bobalova L., Brtko J.: Effects of retinoic acid isomers on proteomic pattern in human breast cancer MCF-7 cell line. Endocr. Regul., 47: 205-2209, 2013

.

4. Ostatné vedecké práce v zahraničných časopisoch a zborníkoch

- Flodrova D., Benkovska D., Macejova D., Bialesova L., Bobalova L., Brtko J.: Effects of retinoic acid isomers on proteomic pattern in human breast cancer MCF-7 cell line. Endocr. Regul., 47: 205-209, 2013.

- Brtko J.: Dôsledky interakcie nukleárných receptorov/transkripčných faktorov s hormónom štítnej žľazy, retinovými kyselinami a dihydroxyvitamínom D3. Súhrn prác z XXIII. Biochemického zjazdu, Brno, Česká republika, 79, 2012.

- Bialešová L., Macejová D., Brtko J.: Genistein in combination with vitamin D3 receptor ligands affects expression of selected nuclear receptors. Abstracts from the International Alumni Symposium: "Bioactive Principles of Medicinal Plants and Diet" Dresden, Germany, 21, 2012.

- Bialešová L., Brtko J., Macejová D.: In vitro effects of natural biologically active compounds on the expression of selected nuclear receptors in human MCF-7 cells. Abstracts from the Workshop: Low Dose Effects and Non-Monotonic Dose Responses for Endocrine Active Chemicals: Science to Practice, Berlin, Germany, 24, 2012.

- Brtko J.: Dôsledky interakcie nukleárných receptorov/transkripčných faktorov s hormónom štítnej žľazy, retinovými kyselinami a dihydroxyvitamínom D3. Súhrn prác z XXIII. Biochemického zjazdu, Brno, Česká republika, 79, 2012.

- Bialešová L., Macejová D., Brtko J.: Genistein in combination with vitamin D3 receptor ligands affects expression of selected nuclear receptors. Abstracts from the International Alumni Symposium: "Bioactive Principles of Medicinal Plants and Diet" Dresden, Germany, 21, 2012.

- Bialešová L., Brtko J., Macejová D.: In vitro effects of natural biologically active compounds on the expression of selected nuclear receptors in human MCF-7 cells. Abstracts from the

Workshop: Low Dose Effects and Non-Monotonic Dose Responses for Endocrine Active Chemicals: Science to Practice, Berlin, Germany, 24, 2012.

- Brtko J., Macejová D., Galbavý Š., Bialešová L., Podoba J.: Expression mRNA pattern of retinoic acid and retinoid X nuclear receptor subtypes in thyroid carcinomas. *Thyroid Research*, 6: (Suppl. 2), 4-5, 2013.
- Bialešová L., Brtko J., Macejová D.: The effect of isoflavone genistein on the expression of selected nuclear receptors and their coregulators. *Military Medical Science Letters*, 82: (Suppl.), 2-3, 2013.
- Macejová D., Bialešová L., Brtko J.: Effects of two isomers of retinoic acid and genistein on the expression of selected nuclear receptors, their coregulators and genes involved in apoptosis in ACHN human kidney cancer cell line. *Military Medical Science Letters*, 82: (Suppl.), 18, 2013
- Brtko J., Macejová D., Bialešová L., Galbavý Š.: Expresia podtypov retinoidných a rexinoidných jadrových receptorov a ich koregulátorov v karcinómoch štítnej žľazy. *Diabetologie, Metabolizmus, Endokrinologie, Výživa*, 16: (Suppl.), 2-3, 2013.
- Boháčová V., Štetka J., Sulová Z., Macejová D., Brtko J., Breier A.: May ligands of nuclear receptors for retinoids all-trans- and 9-cis retinoic acid influence P-glycoprotein mediated multidrug resistance? Abstracts from the XXVII. Xenobiotické symposium, Pavlov u Mikulova, Česká republika, P1, 40, 2013.
- Brtko J., Macejová D., Š., Bialešová L., Ficková M., Hunáková L.: Toxicity of nuclear retinoid X receptors cognate ligands of organotin origin in breast cancer cell lines: Effects on selected retinoid/retinoid X receptor subtypes expression. *Military Medical Science Letters*, 82: (Suppl.), 3, 2013.
- Bialešová L., Brtko J., Macejová D.: Effect of genistein in combination with all-trans retinoic acid and 9-cis retinoic acid on the expression of selected genes in MCF-7 carcinoma cell line. *Súhrn prác z vedeckého podujatia: Genetická toxikologie a prevence rakoviny*, Brno, Česká republika, 95, 2014.
- Lenko V., Macejová D., Bujdák P., Breza J. st., Brtko J.: Postavenie nukleárných receptorov retinových kyselín v tkanive karcinómu obličky. *Česká Urologie* 18 (Supplementum 1): 89, 2014.
- Brtko J., Macejová D., Bialešová L., Toporová L., Boháčová V., Sulová Z., Breier A., Hunáková L.: Effects of selected organotin halides on viability, growth characteristics and nuclear retinoic acid/retinoid X receptor subtypes and their coregulators expression in breast cancer and leukemia cell lines. *Súhrn prác z vedeckého podujatia: Genetická toxikologie a prevence rakoviny*, Brno, Česká republika, 47-48, 2014.
- Hunakova L., Sulikova M., Brtko J.: Effects of selected organotin halides on human breast cancer cell line MDA-MB-231 growth and migration. Abstracts from the Conference: *Hallmarks of Cancer: Asia*, P2.013, 2014.
- Brtko J., Hunáková L., Bialešová L., Toporová L., Macejová D.: Nuclear retinoid/retinoid X receptor expression: Effects of selected organotin compounds in human breast cancer ER+ or ER- cell lines. Abstracts from the 91st Annual Physiological Society Conference (Physiological Days), Brno, Czech Republic, 91-fd-sbornik-souhrnu, 16, 2015.
- Brtko J.: The road to nuclear receptors and their cognate ligands: Insight into physiology and therapy of malignant diseases. Abstracts from the 79th Meeting of the Hungarian Physiological Society. S11.1, 156, 2015.

- Hunakova L., Sulikova M., Brtko J.: Effects of selected organotin halides on human breast cancer cell line MDA-MB-231 growth and migration. Abstracts from 7th International Conference on Tumor Microenvironment, Cancer Environment, 8: Supl. 1, P71, S 121, 2015.
- Brtko J., Bialesova L., Lenko V., Galbavy S., Podoba J., Macejova D.: Comparison of mRNA expression pattern of retinoid and retinoid X nuclear receptor subtypes in thyroid carcinomas, breast cancer and renal carcinomas. Endocrine Abstracts, 37: 91-91, 2015.
- Macejová D., Ondková S., Líška J., Brtko J.: Effects of thiouracil compounds on chemically induced rat mammary gland carcinogenesis. Endocrine Abstracts, 37: 203, 2015.
- Brtko J., Bialesova L., Lenko V., Galbavy S., Podoba J., Macejova D.: Evaluation of mRNA expression pattern of retinoid and retinoid X nuclear receptor subtypes in human papillary thyroid carcinoma, breast cancer and renal carcinoma. Abstract from the EMBO Conference on Nuclear Receptors: From Molecules to Humans, 17, 63, 2015.

5. Ostatné vedecké práce v domácich časopisoch a zborníkoch

- Bialešová L., Brtko J., Macejová D.: In vitro effects of selected isoflavones on target genes expression in human MCF-7 cell line. Abstracts from the "Endocrine Disruptors" Conference, Bratislava, 25, 2012.
- Brtko J., Macejová D., Kotyzová D., Eybl V.: In vivo effect of selected metals on the activity of selenoenzyme iodothyronine 5'-deiodinase in rat liver. Abstracts from the "Endocrine Disruptors" Conference, Bratislava, 18, 2012.
- Lenko V., Macejová D., Bujdák P., Breza J., Brtko J.: Expression of nuclear retinoid receptors in tissue of human renal cell carcinoma. Abstracts from the "Natural Compounds in Cancer Prevention and Treatment 2012 Conference", Smolenice, P4, 2012.
- Brtko J., Bialešová L., Lenko V., Macejová D.: Nuclear receptors: transcription factors inducible by their cognate natural compounds in cancer treatment. Abstracts from the "Natural Compounds in Cancer Prevention and Treatment 2012 Conference", Smolenice, L7, 2012.
- Bialešová D., Ondková S., Galbavý Š., Brtko J., Macejová D.: Human breast carcinoma: Expression pattern of selected nuclear receptors and corresponding enzymes. Abstracts from the "Natural Compounds in Cancer Prevention and Treatment 2012 Conference", Smolenice, P1, 2012.
- Brtko J., Bialešová L., Lenko V., Macejová D.: The road to nuclear receptors and their cognate ligands: Insight into physiology and therapy of malignant diseases. Abstracts from the Genetic Toxicology and Cancer Prevention Conference, Smolenice, L5, 6, 2013.
- Ficková M., Kováčiková Z., Macejová D., Brtko J.: The effect of Bisphenol A in combination with estradiol on the activity of antioxidant enzymes in human breast carcinoma cells. Abstracts from the Genetic Toxicology and Cancer Prevention Conference, Smolenice, L8, 9, 2013.
- Bialešová L., Brtko J., Ondková S., Galbavý Š., Macejová D.: Selected nuclear receptors expression in human breast carcinoma tissues. Abstracts from the Genetic Toxicology and Cancer Prevention Conference, Smolenice, P6, 44, 2013.

- Macejová D., Bialešová L., Havránek T., Brtko J., Ficková M.: Di(2-ethylhexyl)-phtalate: Effects on expression of RXRalpha and RXRbeta retinoid X receptor subtypes in the MCF-7 breast cancer cell line. Abstracts from the Genetic Toxicology and Cancer Prevention Conference, Smolenice, P1, 39, 2013.
 - Štetka J., Boháčová V., Sulová Z., Breier A.: P-glycoprotein expression patterns in L1210 cells after all-trans retinoic acid and 9-cis retinoic acid treatment suggest involvement of post-transcriptional regulation. Zborník recenzovaných príspevkov, Študentská vedecká konferencia PriF UK 2013, Bratislava, 735-740, 2013.
 - Breier A., Stetka J., Bohacova V., Macejova D., Brtko J., Sulova Z.: Effect of 9-cis retinoic acid and all-trans retinoic acid in combination with verapamil on P-glycoprotein expression in L1210 cells. Zborník abstraktov z XXIV. Biochemického zjazdu, Bratislava, 39, 2014.
 - Boháčová V., Sulová Z., Šereš M., Macejová D., Brtko J., Breier A.: Vplyv tributylcínových derivátov na P-gp pozitívne a negatívne sublinie myších leukemických buniek L1210. Zborník abstraktov z XXIV. Biochemického zjazdu, Bratislava, 116, 2014.
 - Brtko J., Macejová D., Bialešová L., Toporová L., Ficková M., Boháčová V., Sulová Z., Breier A., Hunáková L.: Vplyv vybraných organocínových zlúčenín na charakteristiky rastu nádorových buniek prsníka a línii leukemických buniek a expresiu nukleárných receptorov retinových kyselín. Zborník abstraktov z XXIV. Biochemického zjazdu, Bratislava, 56, 2014.
 - Toporová L., Bialešová L., Macejová D., Brtko J.: Identifikácia väzobných vlastností jadrových receptorov pre 9-cis retinovú kyselinu: Predbežné výsledky. Zborník abstraktov z XXIV. Biochemického zjazdu, Bratislava, 230, 2014.
 - Brtko J., Macejová D., Bialešová L., Toporová L., Ficková M., Boháčová V., Sulová Z., Breier A., Hunáková L.: Vplyv vybraných organocínových zlúčenín na charakteristiky rastu nádorových buniek prsníka a línii leukemických buniek a expresiu nukleárných receptorov retinových kyselín. Zborník abstraktov z XXIV. Biochemického zjazdu, Bratislava, 56, 2014.
 - Toporová L., Bialešová L., Macejová D., Brtko J.: Identifikácia väzobných vlastností jadrových receptorov pre 9-cis retinovú kyselinu: Predbežné výsledky. Zborník abstraktov z XXIV. Biochemického zjazdu, Bratislava, 230, 2014.
- Brtko J.: Dôsledky interakcie heterodimérov nukleárných receptorov retinových kyselín s ligandami prírodného a syntetického charakteru. Zborník abstraktov z bilaterálneho vedeckého sympózia "Endokrinné disruptory", Bratislava, 29, 2015.
- Ficková M., Čunderlíková B., Macejová D., Brtko J., Mlynarčíková A.: Proliferačné účinky bisfenolu A v ľudských nádorových bunkách prsníka MCF7 a prostaty LNCaP. Zborník abstraktov z bilaterálneho vedeckého sympózia "Endokrinné disruptory", Bratislava, 36, 2015.
- Macejová D., Bialešová L., Toporová L., Brtko J.: Biologické účinky vybraných triorganocínových zlúčenín v estrogén receptor negatívnych nádorových bunkách prsníka MDA-MB-231. Zborník abstraktov z bilaterálneho vedeckého sympózia "Endokrinné disruptory", Bratislava, 40, 2015.
- Illés P., Brtko J., Dvořák Z.: Nová reportérová bunková línia PZ-TR: Nástroj na štúdium disruptorov tyroidného hormónu. Zborník abstraktov z bilaterálneho vedeckého sympózia "Endokrinné disruptory", Bratislava, 30, 2015.
 - Toporová L., Macejová D., Brtko J.: Nukleárne receptory pre kyselinu 9-cis retinovú:

"Radioligand binding assay". Zborník abstraktov z bilaterálneho vedeckého sympózia "Endokrinné disruptory", Bratislava, 39, 2015.

- Toporová L., Macejová D., Brtko J.: Binding characteristics of nuclear retinoid X receptors in rat liver: Effect of selected triorganotin compounds. Abstracts from the Bilateral Czech and Slovak Genetic Toxicology and Cancer Prevention Meeting, Smolenice, L2, 2, 2015.
- Toporová L., Macejová D., Brtko J.: Charakterizácia väzobných vlastností jadrových receptorov pre 9-cis retinovú kyselinu (RXRs): Účinky triorganocínových derivátov ako vysokoafinitných RXRs ligandov. Zborník abstraktov z XXVIII. Xenobiochemického sympózia, Kremnica, 40, 2015.
- Toporová L., Macejová D., Brtko J.: Identifikácia a charakterizácia väzobných vlastností nukleárných retinoid X receptorov v pečeni potkana. Zborník abstraktov z 8. Ročníka Drobnicovho memoriálu, Podsuhá, 40, 2015.
- Brtko J., Toporová L., Bialešová L., Macejová D.: Triorganotin compounds – environmental contaminants cause their endocrine disruption by binding to retinoid X inducible transcription factors. Abstracts from the Bilateral Czech and Slovak Genetic Toxicology and Cancer Prevention Meeting, Smolenice, L1, 1, 2015.
- Brtko J., Toporová L., Bialešová L., Hunáková L., Macejová D.: Nuclear retinoid X receptors: Natural and xenobiotic ligands. Zborník abstraktov z XXVIII. Xenobiochemického sympózia, Kremnica, 11, 2015.
- Boháčová V., Sulová Z., Šereš M., Macejová D., Brtko J., Breier A.: Effect of organotin derivatives on P-gp mediated multidrug resistance in L1210 leukemic cells. Zborník abstraktov z XXVIII. Xenobiochemického sympózia, Kremnica, 28, 2015.

•

Uplatnenie výsledkov projektu

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, ich štrukturálnymi analógmi ako aj perspektívne novými syntetickými látkami niektorých organokovových zlúčenín. Aplikovala sa separačná procedúra pri použití „bottom-up“ proteomickej analýzy založenej na hmotnostnej spektrometrii. Naše pôvodné výsledky naznačujú, že tento metodický prístup poskytuje rýchlu cestu k frakcionácii a identifikácii dôležitých proteínov a tak môže byť úspešne využitá na testovanie vybraných kľúčových biomarkerov nádorových ochorení prsníka a diagnostiku exprimovaných proteínov počas potenciálnej terapie nádorového ochorenia prsníka biologicky aktívnymi ligandami retinoidných X receptorov. Zaviedla sa ďalšia nová diagnostická metóda ("radioligand binding assay") retinoidných X receptorov pre klinickú onkológiu, ktorá umožní predikciu úspešnosti liečby rexinoidmi u pacientov s nádorovými ochoreniami štítnej žľazy, prsníka a obličky.

CHARAKTERISTIKA VÝSLEDKOV

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

Uskutočnila sa široká paleta analýz patriacich do metodickej oblasti molekulárnej

endokrinológie a onkológie, 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. Priniesli sa pôvodné výsledky o expresii jednotlivých podtypov retinoidných a rexinoidných receptorov v tkanivách papilárneho karcinómu štítnej žľazy, karcinómu prsníka a karcinómu obličky v súbore onkologických pacientov oboch pohlaví a rôznej vekovej štruktúry. Uskutočnila sa široká paleta in vitro experimentov s biologicky aktívnymi látkami – ligandami transkripčných faktorov indukateľných retinoidmi alebo rexinoidmi s cieľom zistiť a potvrdiť ich účasť v procesoch proliferácie, apoptózy a migrácie nádorových buniek ľudského prsníka. Priniesli sa nové originálne výsledky o biologických vlastnostiach triorganocínových zlúčenín účinkujúcich prostredníctvom retinoidných X receptorov na procesy proliferácie, apoptózy a migrácie nádorových buniek prsníka, ako aj zistenia, či vybrané triorganocínové zlúčeniny sú schopné modifikovať P-gp sprostredkovanú viacliekovú rezistenciu leukemických buniek na úrovni jeho transportnej aktivity a expresie. Medzi významné výsledky riešenia projektu patria nové zistenia, že vplyvom izomérov retinových kyselín v koncentráciách 1 $\mu\text{mol/l}$ sa v línii ľudských nádorových buniek prsníka MCF-7 identifikovali významné zmeny vo výskyte niektorých špecifických biomarkerov nádorového ochorenia prsníka ako aj ďalších proteínov, ktoré by v klinickej onkológii mohli mať tiež funkciu špecifických biomarkerov tohto nádorového ochorenia.

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

A large number of molecular endocrinology and oncology analyses on the expression of the all retinoid and rexinoid nuclear receptor subtypes as well as selected other nuclear receptor subtypes linked with the corresponding genes in human thyroid carcinomas, breast neoplasias and kidney cancer has been performed. Novel and original data on the expression of retinoid and rexinoid nuclear receptors in thyroid papillary carcinoma, breast cancer and kidney cancer have been obtained. A broad number of in vitro experiments with the biologically active compounds - ligands of transcription factors inducible by retinoids or rexinoids has been accomplished in order to find and confirm their participation in proliferation, apoptosis and breast cancer cells migration. Novel and original data dealing with the properties of triorganotin compounds acting through retinoid X receptors on proliferation, apoptosis and cancer cells migration have been achieved. Also novel data on triorganotin compounds linked with modification of P-gp mediated multidrug resistance in leukemic cells at the levels of its expression and transport activity. Among considerable results achieved during investigation period belong novel findings on the effects of retinoic acids (1 $\mu\text{mol/l}$) in human breast cancer cell line (MCF-7). We have found significant changes in the appearance of specific biomarkers in breast cancer patients as well as other proteins that might have the role in clinical oncology as specific biomarkers, as well.

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, 27.01.2016

Štatutárny zástupca príjemcu

Ing. Štefan Zorad, CSc.

V Bratislave, 27.01.2016

.....
podpis zodpovedného riešiteľa

.....
podpis štatutárneho zástupcu príjemcu