



Záverečná karta projektu

Názov projektu

Evidenčné číslo projektu **APVV-0291-12**

Identifikácia mechanizmov mediujúcich negatívne dôsledky chronodisrupcie na kardiovaskulárny systém – modelová štúdia u potkanov

Zodpovedný riešiteľ **Prof. RNDr. Michal Zeman, DrSc.**

Príjemca **Prírodovedecká fakulta UK Bratislava**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

1. Prírodovedecká fakulta UK Bratislava, Katedra živočíšnej fyziológie a etológie
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

1. Lekárska univerzita vo Viedni, Rakúsko
2. Open University, Tel Aviv, Izrael
- 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. Zeman M, Molcan L, Herichova I, Okuliarova M. Endocrine and cardiovascular rhythms differentially adapt to chronic phase-delay shifts in rats. Chronobiol. Int.: 33(9):1148-1160, 2016.
2. Molcan L, Zeman M: Shifts in the light-dark cycle increase unpredictability of the cardiovascular system. Auton. Neurosci., 206: 51-59, 2017.
3. Okuliarova M, Molcan L, Zeman M: Decreased emotional reactivity of rats exposed to repeated phase shifts of light-dark cycle. Physiol. Behav., 156: 16-23, 2016.
4. Štorcelová M, Vician M, Reis R, Zeman M, Herichová I. Expression of cell cycle regulatory factors *hus1*, *gadd45a*, *rb1*, *cdkn2a* and *mre11a* correlates with expression of clock gene

per2 in human colorectal carcinoma tissue. Mol. Biol. Rep., 40: 6351-61, 2013.

5. Svitok P, Molcan L, Stebelova K, Vesela A, Sedlackova N, Ujhazy E, Mach M, Zeman M: Prenatal hypoxia in rats increased blood pressure and sympathetic drive of the adult offspring. Hypertens. Res., 39: 501-505, 2016.

Uplatnenie výsledkov projektu

Projekt bol zameraný na základný výskum, preto jeho hlavným výstupom sú publikácie, z ktorých bolo 12 uverejnených v časopisoch evidovaných v CC, jedna práca je prijatá a viacero ďalších je pripravených do tlače. Z hľadiska naplnenia cieľov je dôležitá práca v Chronobiology International, ktorý je profilový pre naše vedné zameranie a bola aj ocenená Slovenskou fyziologickou spoločnosťou. Získané výsledky nielen odpovedajú na otázky, ktoré sme si v projekte kládli, ale otvárajú nové témy, ktoré je nutné riešiť. Jednou z najvýznamnejších je vplyv zvyšujúcej sa kontaminácie umelým svetlom v noci na fyziologické procesy a ľudské zdravie. Táto téma je celosvetovo aktuálna a je významné, že sme boli súčasťou programu COST zameraného na túto oblasť. Významným medzinárodným ocenením našej práce v tejto oblasti bolo pozvanie vedúceho kolektívu predniesť profilovú vyžiadajú prednášku na celosvetovej konferencii ALAN 2016.

Získané výsledky sme prezentovali aj širokej verejnosti jednak v masmédiách (Rádio Slovensko, STV, Markíza, Joj), ako aj v printových médiách vrátane tých pre mládež (Quark, Svet vedy). Na stránke našej katedry sme zriadili špeciálnu časť venovanú kontaminujúcemu svetlu a aj na jej základe sme boli požiadaní o viacero stanovísk k problému neprimeraného osvetlenia v noci.

Nezanedbateľným prínosom projektu je aj výchova študentov všetkých stupňov VŠ vzdelávania. Počas projektu úspešne ukončilo doktorandské štúdium 5 študentov, ktorí pracujú naďalej v oblasti. Diplomovú prácu skončilo 18 študentov, ktorí vďaka prostriedkom mohli participovať na zmysluplnom vedeckom programe a svoje výsledky prezentovali na ŠVK a v prácach "in extenso" publikovaných v zborníkoch.

CHARAKTERISTIKA VÝSLEDKOV

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

Cirkadiánná rytmicitá patrí medzi základné vlastnosti organizmov a jej narušenie sa môže podieľať na vzniku viacerých civilizačných ochorení, vrátane kardiovaskulárnych, neurologických a nádorových. Mechanizmy, ktorými sa tieto negatívne dôsledky môžu manifestovať, nie sú dostatočne objasnené. V našom projekte sme preto analyzovali tieto mechanizmy na modeli laboratórneho potkana a niektoré translačné aspekty boli riešené aj u pacientov s kolorektálnym karcinómom. Zmeny svetelného režimu vyvolali potlačenie alebo desynchronizáciu rytmov analyzovaných hormónov ako aj rytmov tlaku krvi a srdcovej frekvencie, avšak neindukovali ich vzostup. Zistili sme vzostup sympatovagálnej rovnováhy predovšetkým počas pasívnej fázy a zníženie senzitivity spontánneho baroreflexu počas aktívnej fázy dňa. Analýza rytmov prostredníctvom krátkodobej variability, komplexity a entropie zmien srdcovej frekvencie a tlaku krvi neinvazívnym prístupom na telemetricky sledovaných potkanoch preukázala narušenú schopnosť predikovať záťaž. Chronodisrupcia viedla k zníženej emocionálnej reaktivite a zvýšenej reaktivite autonómneho nervového systému v behaviorálnych testoch. Pri štúdiu kolorektálneho karcinómu sme dokázali prepojenie periférnych cirkadiálnych oscilátorov s génmi regulujúcimi bunkový cyklus na základe korelácie expresie hodinového génu per2 s expresiou viacerých génov, ktoré participujú na detekcii a oprave poškodenej DNA alebo inhibícii bunkového cyklu. Naše výsledky demonštrujú, že narušené svetelné podmienky môžu ovplyvniť schopnosť jedinca optimálne reagovať na stresor, čo môže predstavovať aditívny rizikový mechanizmus prepájajúci disrupciu cirkadiálneho systému s negatívnymi dôsledkami na zdravie.

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

Circadian rhythmicity is one of the basic control functions of organisms and its disruption can contribute to the development and progression of civilization diseases, including cardiovascular diseases and cancer. The mechanisms by which these negative consequences are manifested are not sufficiently understood. Therefore, in our project, we analysed these mechanisms in laboratory rats exposed to phase advance and phase delay shifts of lighting cycle. Some translational aspects were addressed in patients with colorectal cancer. Irregular light/dark cycles suppressed or desynchronized circadian rhythms of hormones (melatonin, leptin, corticosterone) as well as blood pressure and heart rate. However, the exposure did not result in a significant blood pressure increase. We found a rise in the sympathovagal balance during the passive phase and a decrease in spontaneous baroreflex sensitivity during the active phase of the day. Rhythm analysis using short-term variability, complexity and entropy of heart rate and blood pressure in telemetry monitored rats demonstrated impaired ability of rats to predict a stress load. Moreover, chronodisruption resulted in the decreased emotional and increased autonomic nervous system reactivity in behavioural tests in rats exposed to shifts in light/dark regimen. In the study of colorectal carcinoma we demonstrated a link between expression of clock gene *per2* in peripheral circadian oscillators and expression of multiple genes, which control cell cycle or are involved in DNA repair. Our results demonstrate that irregular lighting conditions can affect the ability of an individual to cope optimally with stressors and may represent an additional risk mechanism linking the disruption of the circadian system with negative health consequences.

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

Zodpovedný riešiteľ

Prof. RNDr. Michal Zeman, DrSc.

V Bratislave 26. 10. 2017

Štatutárny zástupca príjemcu

prof. RNDr. Karol Mičieta, PhD.

V Bratislave 26. 10. 2017

.....
podpis zodpovedného riešiteľa

.....
podpis štatutárneho zástupcu príjemcu