



Záverečná karta projektu

Názov projektu

Evidenčné číslo projektu **APVV-0434-12**

Morfologická charakteristika zmien pri reparačných a regeneračných mechanizmoch v myokarde pri chronických chorobách

Zodpovedný riešiteľ **doc. RNDr. Ivan Varga, PhD.**

Príjemca **Lekárska fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

1. Ústav histológie a embryológie, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave
2. Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave
3. Katedra farmakológie a toxikológie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave
- 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. Varga I, Danisovic L, Kyselovic J, Gazova A, Musil P, Miko M, Polak S. The functional morphology and role of cardiac telocytes in myocardium regeneration. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology. 2016; 94: 1117–1121. (IF = 1,822)
2. Miko M, Danišovič L, Majidi A, Varga I. Ultrastructural analysis of different human mesenchymal stem cells after in vitro expansion: a technical review. European Journal of Histochemistry. 2015; 59(4): 2528. (IF = 2,421)
3. Danisovic L, Oravcova L, Krajciová L, Varchulova-Novakova Z, Bohac M, Varga I,

Vojtassak J. Effect of long-term culture on the biological and morphological characteristics of human adipose tissue-derived stem cells. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2017; 68(1): 149-158. (IF = 2,883)

4. Srankova J, Doka G, Pivackova L, Mesarsova L, Kyselovic J, et al. Daunorubicin down-regulates the expression of stem cell markers and factors involved in stem cell migration and homing in rat heart in subchronic but not acute cardiomyopathy. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*. 2016; 119: 443-452. (IF = 3,176)

5. Csöbönyeiová M, Polák Š, Danišovič L. Perspectives of induced pluripotent stem cells for cardiovascular system regeneration. *Experimental Biology and Medicine (Maywood)*. 2015; 240(5): 549-56. (IF = 2,542)

Uplatnenie výsledkov projektu

Výsledky projektu môžu byť uplatnené v troch rovinách. V rámci výskumu izolácie, separácie, in vitro krátko- a dlhodobej kultivácie mezenchýmových kmeňových buniek z rôznych zdrojov sme publikovali protokoly pojednávajúce o molekulárno biologickej, imunofenotypovej a ultraštruktúrálnej charakteristike týchto buniek. Tieto protokoly publikované v časopisoch *European Journal of Histochemistry* alebo *Cell & Tissue Banking* si nájdu uplatnenie v laboratóriách zameraných na bunkové a tkanivové kultúry.

Výsledky morfolologickej charakteristiky reparačných a regeneračných mechanizmov myokardu, so zameraním na novo objavené intersticiálne bunky - telocyty, rozširujú doteraz známe poznatky o myokarde. Poukazujú pri tom na značné rozdiely medzi animálnymi modelmi a ľudským myokardom. Podobne aj normálne ultraštruktúrne nálezy kardiomyocytov zo zlyhávajúceho srdca v trasmisnom a rastrovacom elektrónovom mikroskope môžu byť priamo aplikovateľné aj do klinickej praxe, pričom menia uhoľ pohľadu na funkciu myokardu.

Treťou rovinou uplatnenia výsledkov je aplikácia získaných poznatkov pri animálnych experimentoch. Pri nich sa nám podarilo potvrdiť vplyv dlhodobo užívanej tekutej stravy na remodeláciu kardiovaskulárneho systému, ako aj na zníženie počtu kmeňových buniek v myokarde pri subchronickej kardiomyopatii. Obe spomenuté výsledky môžu byť s istými limitáciami uplatnené aj v klinickej praxi.

CHARAKTERISTIKA VÝSLEDKOV

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

Projekt si kládol za úlohu vyriešiť tri základné ciele, zhrnuté ako 1) výskum týkajúci sa in vitro kultivácie mezenchýmových kmeňových buniek (MKB), 2) morfológia regeneračných a reparačných procesov poškodeného myokardu a 3) aplikácia získaných výsledkov na animálne modely a do pedagogickej praxe. V kontexte týchto troch cieľov zhrnieme získané výsledky. Za najdôležitejšie výsledky k bodu 1) považujeme vypracovanie a publikovanie protokolov na ultraštruktúrálnu analýzu MKB prostredníctvom transmisnej elektrónovej mikroskopie, ako aj vypracovanie protokolov na komplexnú molekulovo biologickú a imunofenotypovú charakteristiku MKB, za účelom zvýšenia bezpečnosti budúceho použitia MKB v praxi. Výsledky k bodu 2) možno zhrnúť ako získanie detailného ultraštruktúrneho opisu myokardu zo zlyhávajúceho srdca, imunohistochemickú charakteristiku novo objavených intersticiálnych buniek, telocytov, v mieste po prekonanom infarkte myokardu, vypracovanie elektrón mikroskopického atlasu srdca človeka za normálnych a vybraných patologických stavov a napísanie 2 kapitol o remodelácii svaloviny srdca do zahraničnej monografie vydavateľstva Springer. K výsledkom k bodu 3) možno spomenúť opis zmien myokardu potkanov (zmena morfológie kardiomyocytov, výskyt kmeňových buniek v stene ľavej komory) s experimentálne navodenou kardiomyopatiou a po dlhodobom užívaní tekutej stravy. Do projektu sa priamo zapojili aj študenti, pričom výsledkom je aj 10 diplomových prác a 4 dizertačné (PhD.) práce. Počas riešenia projektu sa nám podarilo na pôde Lekárskej fakulty UK v Bratislave etablovať elektrón mikroskopické laboratórium, ktoré zvyšuje vedecko

výskumné výstupy pracovníkov a uľahčuje ich uplatnenie v silnej medzinárodnej konkurencii.

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

The project's main task was to resolve 3 foundational goals, briefly summed up as 1) research regarding in vitro cultivation of mesenchymal stem cells (MSS), 2) morphology of the regenerative and reparative processes of damaged myocardium and 3) application of obtained results into animal models and educational practice. Regarding the first goal, we consider following results as the most important: design and publication of protocols for ultrastructural analysis of MSS by the means of transmission electron microscopy, and also design of protocols for a complex molecular biological and immunophenotypic characteristics of MSS, for the purpose of safety enhancement of the future practical MSS utilization. The results regarding the second goal can be summed up as: acquirement of a detailed ultrastructural description of the myocardium of the failing heart, immunohistochemical characteristic of recently discovered population of interstitial cells – telocytes at the site of prior myocardial infarction, design of an electron microscopic atlas of the human heart in normal and selected pathological conditions, and writing of two chapters about the myocardium remodelling for a international monography published by Springer. Regarding the third goal, we can mention the description of myocardial changes in rats (morphological change of cardiomyocytes, presence and importance of stem cells in the wall of the left ventricle) with experimentally induced cardiomyopathy after long term ingestion of liquid nutrition. The project also involved a participation of both pre- and postgraduate students, with the resulting 10 diploma theses and 4 dissertation theses. During the running project, we were able to establish an electron microscopic laboratory on the grounds of Faculty of Medicine of the Comenius University in Bratislava.

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

Zodpovedný riešiteľ

doc. RNDr. Ivan Varga, PhD.

V Bratislave 31. 07. 2017

Štatutárny zástupca príjemcu

prof. MUDr. Juraj Šteňo, DrSc.

V Bratislave 31. 07. 2017

.....
podpis zodpovedného riešiteľa

.....
podpis štatutárneho zástupcu príjemcu