



## Záverečná karta projektu

Názov projektu Evidenčné číslo projektu **APVV-0753-10**

**Molekulárny mechanizmus vplyvu testosterónu na priestorové schopnosti**

Zodpovedný riešiteľ **Doc. MUDr. Ing. RNDr. Peter Celec, PhD. MPH**

Príjemca **Lekárska fakulta UK**

### Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

1. Ústav Molekulárnej Biomedicíny, Lekárska fakulta UK
- 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. Hodosy J, Zelmanová D, Majzúnová M, Filová B, Malinová M, Ostatníková D, Celec P: The anxiolytic effect of testosterone in the rat is mediated via the androgen receptor. Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 102(2): 191-5, 2012

IF=2.820; SCi citations: 3

2. Celec P, Ostatníková D: Saliva collection devices affect sex steroid concentrations. Clinica Chimica Acta, 413(19-20): 1625-8, 2012

IF=2.764; SCI citations: 6

3. Hodosy J, Ostatníková D, Riljak V, Mysliveček J, Celec P: The effect of rapid and depot testosterone and estradiol on spatial performance in water maze. Central European Journal of Biology, 7(4): 596-602, 2012

IF=0.633

4. Filova B, Ostatnikova D, Celec P, Hodosy J: The Effect of Testosterone on the Formation of Brain Structures. Cells Tissues Organs, 197 (3): 169-177, 2013

IF=2.138; SCI citations: 1

5. Tothova L, Celec P, Ostatnikova D, Okuliarova M, Zeman M, Hodosy J: Effect of exogenous testosterone on oxidative status of the testes in adult male rats. Andrologia, 45 (6): 417-423, 2013

IF=1.172; SCI citations: 1

6. Durdiakova J, Fabryova H, Ostatnikova D, Celec P: The effects of saliva collection, handling and storage on salivary testosterone measurement. Steroids, 78 (14): 1325-1331, 2013

IF=2.716; SCI citations: 1

7. Tóthová L, Hodosy J, Mettenburg K, Fábryová H, Wagnerová A, Bábíčková J, Okuliarová M, Zeman M, Celec P: No harmful effect of different Coca-cola beverages after 6 months of intake on rat testes. Food and Chemical Toxicology, 62: 343-8, 2013

IF=2.610

8. Filová B, Malinová M, Babickova J, Tothova L, Ostanikova D, Celec P, Hodosy J: Rapid effects of testosterone and estradiol on anxiety and depressive-like behavior in amygdala in Neuroscience Bulletin, in press

IF=1.832

### **Uplatnenie výsledkov projektu**

Tento projekt patrí medzi základný výskum, takže priame aplikácie nie sú pravdepodobné. Naše výsledky ale majú význam pre patogenézu autizmu a úlohu prenatálneho testosterónu, najmä ale pre interpretovateľnosť výsledkov animálnych experimentov pre pacientov. Aplikácia testosterónu počas prenatálneho vývoja je zároveň animálnym modelom kongenitálnej adrenálnej hyperplázie, čo sa potvrdilo aj na našich morfometrických analýzach. Získali sme množstvo skúseností, ktoré využijeme pri dokončení experimentov, ako aj pri následných projektoch zameraných na negenomické účinky testosterónu a jeho metabolitov, keďže je stále jasnejšie, že základná fyziológia účinku testosterónu na molekulárnej úrovni je oveľa komplikovanejšia, ako sa predpokladalo. O uplatnení výsledkov projektu základného výskumu najlepšie hovorí citovanosť. Naše publikácie pripravené s podporou projektu už teraz získali spolu 12 SCI citácií.

### **CHARAKTERISTIKA VÝSLEDKOV**

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

Vysoký prenatálny testosterón (T) bol postulovaný ako jedna z možných príčin autizmu. Počas projektu sme realizovali 3 následné experimenty, v rámci ktorých sme sledovali účinky prenatálneho T na správanie potkanov. Farmakologickým blokovaním androgénového receptora (AR) sme analyzovali molekulárny mechanizmus účinku prenatálneho T u oboch pohlaví. Realizovali aj morfometrickú analýzu expresie steroidných receptorov v hipokampe a sledovali sme endokrinné dôsledky prenatálneho T. Zistili sme, že u oboch pohlaví prenatálny T znižuje v prepubertálnom období zvedavosť, zvyšuje sociabilitu. Účinok na zvedavosť, ale nie na sociabilitu bol sprostredkovaný AR. V dospelosti boli výsledky závislé od pohlavia - u samíc prenatálny T znižuje zvedavosť bez účasti AR, u samcov je efekt opačný a závislý od AR. T skracoval čas imobility ako prejavu depresívneho správania v teste núteného plávania, pričom tento účinok bol u oboch pohlaví čiastočne sprostredkovaný AR. Pri testovaní priestorovej pamäte sme ukázali, že u samíc prenatálny T pôsobí mierne negatívne, ale u samcov výrazne pozitívne. Experimenty boli komplikované vysokou variabilitou vo výstupných parametroch z behaviorálnych testov, ale aj negatívnymi

externalitami ako problém s dodávkou T na Slovensko a nezmyselnou pokutou za použitie nepriamych nákladov na materiál. Popri tom sme v rámci projektu sledovali aj ne-genomické účinky T, dôsledky aplikácie T a vplyv rôznych faktorov na produkciu T u dospelých zvierat. Tieto experimenty viedli k 8 CC/IF publikáciám, 1 obhájenej a 3 prebiehajúcim dizertačným prácam ako aj k 2 obhájeným diplomovým prácam. Ciele projektu týmto považujeme za splnené, experimenty pokračujú a povedú k ďalším publikačným výstupom.

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

High prenatal testosterone (T) has been postulated as one of the possible causes of autism. During the project we conducted three successive experiments, in which we investigated the effects of prenatal T on the behavior of rats. Pharmacologically by blocking the androgen receptor (AR), we analyzed the molecular mechanism of prenatal T in both sexes. We have also conducted a morphometric analysis of the expression of steroid receptors in the hippocampus and we observed the endocrine effects of prenatal T. We found that in both sexes prenatal T decreases curiosity, increased sociability in the prepubertal period. The effect on curiosity, but not on sociability was mediated by AR. In adulthood, the results depend on the sex - for females prenatal T decreases curiosity without the involvement of AR, in males the opposite effect dependent on AR was found. T shortened the immobility time as an index of depressive behavior in the forced swim test, and this effect was mediated partially by AR in both sexes. In spatial memory we have shown that T in females the effects were slightly negative, but in males strongly positive. The experiments were complicated by high variability in the output parameters of the behavioral tests, as well as negative externalities such as the issue of T supply to Slovakia and senseless fee for the use of indirect costs for materials. In addition, during the project we have analyzed the non-genomic effects of T, consequences of T application and the impact of various factors on the production of T in adult animals. These experiments led to 8 CC/IF publications, 1 defended and 3 ongoing PhD theses as well as 2 defended master theses. The objectives of this project can be seen as achieved, the experiments are ongoing and will lead to further publication outcomes.

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

**Zodpovedný riešiteľ**

Doc. MUDr. Ing. RNDr. Peter Celec, PhD.  
MPH

V Bratislave 25.11.2014

**Štatutárny zástupca príjemcu**

Prof. MUDr. Peter Lobaš, PhD.

V Bratislave 25.11.2014

.....  
podpis zodpovedného riešiteľa

.....  
podpis štatutárneho zástupcu príjemcu