

Záverečná karta projektu

Názov projektu Evidenčné číslo projektu **APVV-0754-10**

Úloha cirkulujúcich nukleových kyselín v patogenéze preeklampsie

Zodpovedný riešiteľ **RNDr. Barbora Izrael Viková, PhD.**

Príjemca **Univerzita Komenského, Lekárska fakulta**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

1. Ústav molekulárnej biomedicíny, Lekárska fakulta UK, Bratislava
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

1. Gynekologicko-pôrodná klinika, Fakultná nemocnica Hradec Kralové, Karlova Univerzita, Česká republika (MUDr. Kácerovský)
2. Ústav klinickej biochémie a laboratórnej diagnostiky, 1. lekárska fakulta, Karlova Univerzita, Česká republika (MUDr. Kalousová)
3. Department of Obstetrics and Gynecology, Sahlgrenska University Hospital/Ostra, Sweden (Bo Jacobsson, MD)

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. Gardlík R, Pálffy R, Hodosy J, Kopani M, Brezova V, Celec P: Similar effects of chronic voluntary alcohol intake and high dose superoxide dismutase gene delivery on oxidative and carbonyl stress in rats. *Gene Therapy and Molecular Biology*, 14A: 49-55, 2012
2. Celec P, Hodosy J, Gardlík R, Behuliak M, Pálffy R, Pribula M, Jáni P, Turňa J, Sebeková K: The effects of anti-inflammatory and anti-angiogenic DNA vaccination on diabetic nephropathy in rats. *Hum Gene Ther*, 23(2):158-66, 2012

3. Vlková B, Turňa J, Celec P.: Fetal DNA in maternal plasma in preeclamptic pregnancies. Hypertens Pregnancy. 2014, in press
4. Konečná B, Vlková B, Celec P Role of fetal DNA in preeclampsia, International Journal of Molecular Medicine, 2014, in press
5. Konečná B, Borbélyová V, Celec P, Vlková B: Does rat fetal DNA induce preeclampsia in pregnant rats? Journal of Developmental Origins of Health and Disease, 2015, in press

Uplatnenie výsledkov projektu

Výsledky projektu sú dôležité pre ďalšie skúmanie patogenézy preeklampsie. Ukázalo sa, že jej úspešná indukcia v rámci animálnych modelov nevedie k zvýšeniu fetálnej DNA a teda jej zvýšená koncentrácie je skôr príčinou ako dôsledkom preeklampsie. Navyše ale zistenie zvýšenej aktivity DN-ázy u preeklamptických žien poukazuje na to, že príčinou vyššej fetálnej DNA nemôže byť nedostatočná aktivita DNázy a teda ani jej aplikácia nemôže mať terapeutický prínos. Následný výskum by sa mal zaoberať stupňom fragmentácie fetálnej DNA a spôsobom jej chránenia pred aktivitou DNázy pri preeklampsii. Uloha histónových proteínov, netózy, ale aj možných zmien vylučovania extracelulárnej DNA sú témy pre projekt, ktorý sme podali v aktuálnej výzve. Priame aplikácie do praxe tento projekt základného výsledku nemá a nebol ani tak plánovaný.

CHARAKTERISTIKA VÝSLEDKOV

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

Preeklampsia je častá (až 5% tehotných) a závažná komplikácia gravidity, ktorá ohrozuje matku i plod. Keďže patogenéza a etiológia preeklampsie nie je známa, neexistuje ani skutočne kauzálna účinná terapia. Voľná fetálna DNA cirkulujúca v krvi tehotnej je pri preeklampsii vo vyššej koncentrácii ako u zdravých tehotných. Naše experimenty ukázali, že indukcia preeklampsie v animálnych modeloch nezvyšuje fetálnu DNA, ale jej podanie malo negatívne účinky na vývoj plodov ako aj na obličkové funkcie matky. Keďže v priebehu projektu publikovala írsky skupina vedcov štúdiu potvrdzujúcu naše výsledky ale s ľudskou fetálnou DNA aplikovanou do tehotných myší, rozhodli sme sa experiment opakovať s podaním fetálnej DNA z experimentálnych zvierat. Hoci reprodukcia na potkanoch nebola úspešná, predbežné výsledky na myškách čiastočne potvrdzujú testovanú hypotézu. Pôvodne sme plánovali testovať aj aplikáciu deoxyribonukleázy na prevenciu indukovanej preeklampsie, lenže analýza aktivity tohto enzýmu priniesla prekvapujúce výsledky. Ženy s preeklampsiou mali vyššiu aktivitu ako zdravé tehotné kontroly a teda príčiny vyššej koncentrácie fetálnej DNA v maternálnej cirkulácii musia byť iné. Preto sme posledný experiment modifikovali a aplikovali rôzne formy DNA rezistentné voči nukleázam. Výsledky budú známe do konca roka. V projekte sme aplikovali in vitro analýzy na klinické vzorky od pacientov a in vivo experimenty na animálnych modeloch. Projekt viedol už teraz aj vďaka vedľajším súvisiacim experimentom s aplikáciou plazmidovej DNA k 5 CC/IF publikáciám a už aj k 1 SCI citácii. Dôležitými výstupmi sú doktorandi a diplomanti, ktorí na experimentoch pracovali. Očakávame publikovanie ďalších dôležitých výsledkov v blízkej budúcnosti.

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

Preeclampsia is a frequent (up to 5% of pregnant women) and a serious complication of pregnancy that affects both, mother and fetus. Since the pathogenesis and etiology of preeclampsia is unknown, there is no truly effective causal treatment. The free fetal DNA circulating in the blood of a pregnant woman is in preeclampsia higher than in healthy pregnant women. Our experiments showed that induction of preeclampsia in animal models does not increase fetal DNA, but its administration has negative effects on fetal development and the kidney functions of the mother. As during the project an Irish group of scientists has published a study confirming our results but with human fetal DNA injected into pregnant

mice, we decided to repeat the experiment with fetal DNA from experimental animals. Although the reproduction in rats was not successful, preliminary results from mice partially confirmed the hypothesis. We planned to test deoxyribonuclease as a way how to prevent preeclampsia. However, the analysis of the enzyme activity has brought surprising results. Women with preeclampsia have higher activity than healthy pregnant controls and, thus, causes of the higher concentration of fetal DNA in the maternal circulation must be different. We, therefore, modified the last experiment and apply different forms of DNA resistant to nucleases. The results will be known by the end of the year. In the project, we applied in vitro analysis of the clinical samples and in vivo experiments on animal models. The project has led to 5 CC/IF publications and 1 SCI citation also due to related experiments with application of plasmid DNA. Important outputs are PhD students and graduates, who worked on experiments. We anticipate the publication of further important results in the near future.

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

Zodpovedný riešiteľ

RNDr. Barbora Izrael Vlková, PhD.

V Bratislave 28.11.2014

Štatutárny zástupca príjemcu

Prof. MUDr. Peter Labaš, CSc.

V Bratislave 28.11.2014

.....
podpis zodpovedného riešiteľa

.....
podpis štatutárneho zástupcu príjemcu