

Záverečná karta projektu

Názov projektu Evidenčné číslo projektu **APVV-14-0416**

Synergický regeneračný potenciál farmakologickej intervencie GATA4, HAND2, MEF2C a TBX5 signálnych dráh v bunkovej terapii a reprogramovanie fibroblastov pri ischemickom myokarde

Zodpovedný riešiteľ **prof. PharmDr. Ján Kyselovič, CSc.**

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

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

Univerzita Komenského v Bratislave

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

prof. Da Zhi Wnagom, Cardiovascular Research Laboratories, Department of Cardiology, Harvard Medical School, Boston, USA

Udelené patenty/podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory, ktoré sú výsledkami projektu

bez patentov

Najvýznamnejšie publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu – uveďte aj publikácie prijaté do tlače

ADC Vedecké práce v zahraničných karentovaných časopisoch

Andrea Gažová, John J. Leddy, Mária Rexová, Peter Hlivák, Róbert Hatala, Jan Kyselovič.: Predictive value of CHA2DS2-VASc scores regarding the risk of stroke and all-cause mortality in patients with atrial fibrillation (CONSORT compliant), Received: 30 March 2018 / Received in final form: 31 May 2019 / Accepted: 28 June 2019, Medicine (2019), Martin Dragún, Andrea Gažová, Ján Kyselovič, Michal Hulman, Marek Mát'uš.: TRP Channels Expression Profile in Human End-Stage Heart Failure, Medicina 2019, 55, 380; doi:10.3390/medicina55070380

ADD Vedecké práce v domácich karentovaných časopisoch

Mlynárová Jana, Gažová Andrea, Musil Peter, Raganova Andrea, Sprusansky Ondrej, Goncalvesova Eva, Hulman Michal, Leddy J. John, Kyselovic Jan.: Validation of reference genes in human epicardial adipose tissue and left ventricular myocardium in heart failure, Biologia <https://doi.org/10.2478/s11756-019-00303-1>, Received: 5 April 2018 /Accepted: 3 July 2019

ADE Vedecké práce v ostatných zahraničných časopisoch

Gažová, Andrea [KAUT] [UKOLFFAU] (20%) - Kolesárová, Mária (20%) - Oriňák, Marek (20%) - Kolesár, Dalibor (20%) - Kyselovič, Ján [UKOLF5IK] (20%): Prescriptions of strong opioid analgesics in primary care (pharmacy care)

Lit.: 21 zázň.

In: Journal of Pharmacy and Pharmacology Research. - Roč. 2, č. 4 (2018), s. 96-107. -

Uplatnenie výsledkov projektu

- Výsledky experimentálnej práce boli publikované vo forme domácich a zahraničných CC a IF časopisoch (6x), vystúpení na relevantných vedeckých konferenciách (21x), a príprave viacerých rukopisov, ktoré sú už zaslané na hodnotenie do redakcií.
- Realizované experimentálne práce boli súčasťou 4 PhD projektov a viac ako 10 diplomových a rigorózných prác.
- Výsledky experimentálnych prác boli a naďalej sú overované v podmienkach viacerých klinických štúdií, kde dominuje v súčasnosti realizovaná „Intramyokardiálna autológna transplantácia mononukleárných derivátov z kostnej drene pacientom s chronickou ischemickou chorobou srdca s postihnutím koronárnych artérií podstupujúci aorto-koronárne premostenie (CABG)“.
- Vďaka realizácii sme mohli vytvoriť partnerstvo s prof. Da Zhi Wnagom, Cardiovascular Research Laboratories, Department of Cardiology, Harvard Medical School, ktoré má už dnes viacero významných výstupov.

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

Realizáciou APVV projektu sme potvrdili, že existujú prekrývajúce sa mechanizmy interakcie antihypertenznej farmakoterapie s preprogramovaním fibroblastov a aktivitou transplantovaných pluripotentných buniek interakciou so špecifickými transkripčnými faktormi. Tak sme overili našu hypotézu o možných synergických regeneračných účinkoch farmakologickej intervencie do aktivity buniek po transplantácii a reprogramovaní fibroblastov pri ischemickom srdcovom a cievnom zlyhaní s liečivami, ktoré sú v súčasnosti používané v klinickej praxi na podporu patologicky zmenenej funkcie srdca a vaskulárneho systému.

1. Na základe týchto poznatkov a výsledkov sme pripravili novú stratégiu pre regeneráciu ischemických tkanív prostredníctvom preprogramovania fibroblastov akcelerovaním so špecifickou farmakologickou intervenciou do signálnych dráh transkripčných faktorov GATA4, MEF2C, HAND1, HAND2, TEAD1 a HDAC4. a miRNA 208a, 208b a 499.
2. Podarilo sa na štandardizovať klinický protokol pre prípravu pluripotentných buniek z kostnej drene pre použitie v regeneratívnej medicíne založenej na bunkovej autológnej transplantácii pacientov s chronickou ischémiou srdca a kritickou končatinovou ischémiou. V týchto aplikáciách už prebiehajú klinické štúdie efektívnosti a bezpečnosti autológnej bunkovej terapie na klinikách LF a NÚSCH a.s.

3. Vytvorili sme experimentálneho zázemia pre ďalšie predklinické testovanie synergického regeneračného potenciálu farmakologickej intervencie do transkripčných signálnych dráh v transplantovaných bunkách a reprogramovaných fibroblastoch v ischemickom tkanive. To umožní vyhodnotiť regeneračný potenciál farmakologicky podnietených autológnych buniek kostnej drene rovnako ako aj reprogramovaných fibroblastov v klinickej praxi.

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

The implementation of the APVV project has confirmed the overlapping mechanisms of the specific pharmacotherapy with antihypertensive drugs and reprogramming of fibroblasts and cell base therapy via modification of specific transcriptional factors. Therefore. we verified our hypothesis about the possible synergic regenerative effects of pharmacological intervention to cell base therapy and fibroblast reprograming at ischemic heart failure a critical limb ischemia.

1. On the base of these findings and results we prepare the new strategy for ischemic tissue repair via reprogramming fibroblasts activation of the specific signal pathways of transcription factors GATA4, MEF2C, HAND1, HAND2, TEAD1, HDAC4 and miRNas 208a, 208b a 499 accelerate by pharmacological intervention by cardiovascular drugs currently using at clinical practice.
2. We succeed to prepare to verify clinical protocol for stem cell technologies necessary for regenerative medicine based on cell autologous transplantation in patient with chronic

ischemic heart and critical limb ischemia. The clinical trial of effectiveness and safety of autologous cell therapy is realised in clinical departments LF and NÚSCH a.s.

3. We create the experimental background for preclinical testing of synergic regenerative potential of the pharmacological intervention to the transcription signal pathways in cell based therapy and fibroblast reprogramming in ischemic tissue. It will enable to evaluate the regenerative potential of pharmacologically stimulated the autologous bone marrow multipotent cells as well as fibroblasts reprogramming in clinical practice.