

Záverečná karta projektu

Názov projektu Evidenčné číslo projektu **APVV-15-0217****Molekulové mechanizmy vplyvu statínov na inhibíciu, proliferáciu a diferenciáciu vybraných kmeňových a nádorových buniek a ich aplikácia v regeneračnej medicíne.**Zodpovedný riešiteľ **prof. RNDr. Erika Halašová, PhD.**Príjemca **Univerzita Komenského v Bratislave - Jesseniova lekárska fakulta, Martin**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

BioMed Martin, Jesseniova lekárska fakulta UK v Bratislave
Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UN v Bratislave
Klinika stomatológie a maxilofaciálnej chirurgie JLF UK a UNM v Martine

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

Ústav molekulárnej genetiky AV ČR, Oddělení genomiky a bioinformatiky, Česká republika

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

V rámci riešenia projektu neboli plánované patentové prihlášky, vynálezy ani úžitkové vzory.

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

PUBLIKÁCIE

2020

Okajceková T, Strnadel J, Pokusa M, Zahumenská R, Janicková M, Halasová E, Škovierová H. A Comparative In Vitro Analysis of the Osteogenic Potential of Human Dental Pulp Stem Cells Using Various Differentiation Conditions. Int J Mol Sci 2020; 21(7):2280.

Braný D, Dvorská D, Halašová E, Škovierová H. Cold Atmospheric Plasma: A Powerful Tool for Modern Medicine. Int J Mol Sci 2020; 21(8):2932.

Recenzovaný zborník „Biologicko – genetické aspekty nádorovej a regeneračnej medicíny II“, Halašová E, Škovierová H. Jesseniova lekárska fakulta UK, Martin, 2020, 149 s, ISBN 978-80-8187-079-8. (18 príspevkov)

2019

Braný D, Dvorská D, Grendár M, Ňachajová M, Szépe P, Lasabová Z, Žúbor P, Višňovský J, Halašová E. Different methylation levels in the KLF4, ATF3 and DLEC1 genes in the myometrium and in corpus uteri mesenchymal tumours as assessed by MS-HRM. Pathol

Res Pract 2019; 215(8):152465.

Dvorská D, Škovierová H, Braný D, Halašová E, Danková Z. Liquid Biopsy as a Tool for Differentiation of Leiomyomas and Sarcomas of Corpus Uteri. *Int J Mol Sci* 2019; 5, 20(15):E3825.

2018

Škovierová H, Okajčeková T, Strnádel J, Vidomanová E, Halašová E. Molecular regulation of epithelial-to-mesenchymal transition in tumorigenesis. *Int J Mol Med* 2018; 41(3):1187-1200.

Režňáková S, Priščáková P, Repiská V, Gbelcová H. Vplyv statínov na diferenciaciu a prežívanie kmeňových buniek. The effect of statins on differentiation and surviving of the stem cells. *Lek obzor* 2018; 67(3): 115-119. ISSN (print) 0457-4214.

2017

Sopková J, Vidomanová E, Strnádel J, Škovierová H, Halašová E. The role of statins as therapeutic agents in cancer. *Gen Physiol Biophys* 2017; 36: 501-511.

Gbelcová H, Rimpelová S, Knejzlík Z, Šáchová J, Kollář M, Strnad H, Repiská V, Cosimo D'Acunto W, Ruml T, Vítek L. Isporenoids responsible for protein prenylation modulate the biological effects of statins on pancreatic cancer cells. *Lipids and Health Dis* 2017; 16(250):1-10.

2016

Recenzovaný zborník: Biologicko – genetické aspekty nádorovej a regeneračnej medicíny. Halašová E, Matáková T. Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta UK, Martin, 2016; 49 s ISBN 978-80-8187-021-7.

HABILITAČNÉ, DIZERTAČNÉ A DIPLOMOVÉ PRÁCE:

Ing. Helena Gbelcová, PhD.: „Alternatívne možnosti využitia statínov v medicíne.“
Habilitačná práca, Bratislava 2019.

RNDr. Terézia Okajčeková: „Expresia mikroRNA v zubných kmeňových bunkách.“
Dizertačná práca, Martin 2020.

MUDr. Soňa Režňáková: „Vplyv statínov na diferenciaciu a prežívanie kmeňových buniek.“
Dizertačná práca, Bratislava 2019.

Bc. David Végh: „Charakterizácia pleiotropných účinkov vybraných statínov za účelom uplatnenia v chemoadjuvantnej terapii zhubných nádorov.“
Diplomová práca, Bratislava 2019.

KONFERENCIE:

2020

Pálešová J, Záhumenská R, Okajčeková T, Kasaj M, Strnádel J, Statelová D, Škovierová H, Halašová E. „Testovanie citlivosti primárnej bunkovej línie DFSC na statíny.“ In: 12. ročník Preveda, Interaktívna Konferencia Mladých Vedcov, Bratislava, 7.5.-10.6.2020. Zborník abstraktov ISBN 978-80-972360-6-9. Prezentácia.

Okajčeková T, Strnádel J, Halašová E, Škovierová H. „Mesenchymal stem cells and fibroblasts: Two sides of the same coin?“ In: 12. ročník Preveda, Interaktívna Konferencia Mladých Vedcov, Bratislava, 7.5.-10.6.2020. Zborník abstraktov ISBN 978-80-972360-6-9. Prezentácia.

OCENENNIE: „Vynikajúci príspevok“ v sekcii „Bunkový metabolizmus, fyziológia, molekulárna biológia a genetika.“

Pálešová J, Strnádel J, Dvorská D, Nováková S, Záhumenská R, Statelová D, Škovierová H, Halašová E. „Effect of simvastatin on spheroids of human dental stem cells.“ In: 3rd

International Conference on Pharmaceutical and Medical Sciences, Martin, Slovensko, 24.9.-26.9.2020. Book of Abstracts. Prezentácia.

2019

Škovierová H, Záhumenská R, Pálešová J, Strnádel J, Halašová E. „Comparison of biological properties of human dental stem cells during short-term and long-term cultivation.“ In: 7th Annual German Stem Cell Network Conference, Berlín, Nemecko, 23.9.-25.9.2019. Book of Abstracts. Poster.

Okajčeková T, Strnádel J, Záhumenská R, Halašová E, Škovierová H. „Human dermal fibroblasts as a practical alternative to mesenchymal stem cells in regenerative medicine.“ In: Stem Cell Community Day, Lisabon, Portugalsko, 21.11.2019. Collection book. Poster.

2018

Škovierová H, Tóthová B, Okajčeková T, Sopková J, Strnádel J, Halašová E. Characterization of adult stem cells isolated from dental tissues. 1st Stem Cell Biology Meeting, 26.4.-27.4.2018, Prušánky, ČR. Poster.

2017

Sopková J, Vidomanová E, Kasaj M, Strnádel J, Škovierová H, Halašová E. Vplyv simvastáínu na zubné kmeňové bunky. XXII. Biologické dni, Smolenice, 23.10.-25.10.2017, Poster.

Okajčeková T, Vidomanová E, Strnádel J, Škovierová H, Halašová E. Porovnanie vlastností kmeňových buniek zubnej drene kultivovaných v 2D a 3D podmienkach. XXII. Biologické dni, Smolenice, 23.10.-25.10.2017. Poster.

Škovierová H, Okajčeková T, Vidomanová E, Strnádel J, Halašová E. Comparison of growth conditions of adult stem cells in 2D and 3D system. 5th German Stem cell Network, Jena, Nemecko, 11.9.-13.9.2017. Poster.

Repiská V, Režnáková S, Czako L, Janiga P, Gblecová H, Priščáková P. In vitro effect of statins on the actin cytoskeleton and cell cycle of pancreatic cancer cells. Academics World 297th International Conference on Recent Advances in Medical and Health Sciences (ICRAMHS); Praha; ČR, 20.12.-22.12.2017. Poster.

2016

Sopková J, Blahovcová E, Škovierová H, Strnádel J, Halašová E. Charakteristika základných vlastností jednotlivých populácií zubných kmeňových buniek. Biochemický zjazd, Praha, ČR, 13.9.-16.9.2016. Poster.

Priščáková P, Gblecová H, Repiská V, Krajčiová L, Rimpelová S, Kolář M, Strnad H, Halašová E, Vítek L, Ruml T. DNA microarray analysis of statin-induced changes in gene expression profiles of pancreatic cancer. EUSTM 2016; 4th International Congress on Translational Medicine; Praha ČR, 17.10.-20.10.2016. Poster.
OCENENIE: 2. miesto v sekcii „Poster“

Gblecová H, Priščáková P, Humplíková S, Halašová E, Knejzlík Z, Ruml T, Vítek L, Repiská V. The role of the key mevalonate pathway's intermediates in anticancer effect of statins. EUSTM 2016; 4th International Congress on Translational Medicine; Praha ČR, 17.10.-20.10.2016. Poster.

Uplatnenie výsledkov projektu

Výsledky riešenia predloženého výskumného projektu, zameraného na mechanizmy účinku statínov na významné biologické procesy, sú priamo využiteľné v klinickej praxi, a to predovšetkým pri adjuvantnej liečbe nádorových ochorení, alebo pri regenerácii poškodených tkanív. V projekte boli optimalizované a etablované molekulárno-biologické a cytologické postupy, ako izolácia, charakterizácia a fenotypizácia patientských zubných kmeňových buniek, ktoré budú využívané pre ďalšie štúdie pri procesoch diferenciácie a

regenerácie; transkripčná mikročipová analýza kmeňových a nádorových buniek s komplexným bioinformatickým a funkčným vyhodnotením; tvorba kvalitných a kompaktných sféroidov kmeňových a nádorových buniek; osteodiferenciácia kmeňových buniek a ich imunologická analýza. Môžeme konštatovať, že naše analýzy na celulárnej a subcelulárnej úrovni potvrdili pleiotropný a komplexný účinok statínov na obe nami sledované a analyzované procesy akými sú malignita a regenerácia. Aplikácia statínov sa javí perspektívnou pri liečbe nádorových ochorení ako aj pri riadení regeneračných procesov. Pre implementáciu získaných vedeckých výstupov bude dôležitý individuálny prístup ku každému statínu s dôrazom na jeho špecifickosť.

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

Napriek významným pokrokom v medicíne je stále veľa patologických stavov, ktoré nie je možné uspokojivo liečiť štandardnými postupmi, predovšetkým pri nádorových a degeneratívnych ochoreniach. Jednou z možností pri hľadaní alternatívnych foriem liečby je aplikácia statínov ako podpornej terapie nádorových ochorení, príp. pri cielej regenerácii tkanív. V predloženej projekte sme sa analyzovali vplyv všetkých dostupných statínov na morfológiu, inhibíciu a proliferáciu ľudských nádorových a kmeňových buniek. Testované kmeňové bunky sú k účinkom statínov rezistentnejšie ako bunky nádorové, čo má pozitívny výstup pre klinické aplikácie. Experimenty sme realizovali v 2D aj v 3D kultivačných podmienkach s porovnateľnými výsledkami. Trend v intenzite účinku jednotlivých statínov na génovú expresiu kmeňových buniek koreloval s pozorovaniami realizovanými na nádorových bunkách. Väčšina študovaných génov mala v kmeňových bunkách zníženú hladinu expresie, pričom v nádorových bunkách sme zaznamenali ich zvýšenie. Výnimkou bol iba rosuvastatín, ktorý ovplyvnil génovú expresiu u kmeňových buniek, pričom v nádorových bunkách ostala expresia nezmenená. Z hľadiska použitia statínov v chemo-adjuvantnej terapii nádorov je dôležité zistenie, že v testovaných podmienkach po zastavení bunkového cyklu dochádza k programovanému usmrteniu buniek, ale nie k nežiaducej nekróze súvisiacej so zápalovými zmenami v tkanivách. Účinok statínov na proces diferenciácie u kmeňových buniek potvrdil, že pôsobia stimulačne pri nízkych koncentráciách. Získané výsledky umožnili okrem úspešného naplnenia vytýčených cieľov aj vytvorenie reálnych základov pre kontinuitu riešenia danej problematiky v pokračujúcich projektoch.

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

Despite the progress in medicine, there are still many pathologies that cannot be sufficiently treated by standard procedures, including cancer or degenerative diseases. One of the possibilities in alternative forms of treatment is focused on the statin's application as a supportive therapy for cancer, or for targeted tissue regeneration. In the project, we analyzed the effect of all available statins on the morphology, inhibition and proliferation of human tumor and stem cells. We realized that stem cells are more resistant to the effects of statins than tumor cells. This is a positive outcome for clinical applications. Additionally, we performed the experiments in 2D and 3D cultivation conditions with comparable results. The effect of individual statins on stem cell's gene expression correlated with the results obtained from tumor cells. Most of the analyzed genes had reduced expression in stem cells. Contrary, the expression of analyzed genes increased in tumor cells. Moreover, rosuvastatin affected gene expression in stem cells, while the expression remained unchanged in tumor cells. Based on analyzed conditions, the cell cycle arrest is followed by a programmed cell death not by necrosis, which is associated with inflammatory tissue changes. This knowledge is important for the application of statins in the chemo-adjuvant therapy of tumors. The effect of statins on the differentiation of stem cells confirmed their supportive role on this process at low concentrations. The obtained results enabled the successful fulfillment of the project's aims. In addition, they make the possibilities for the continuity of statin's research in the ongoing projects.