



Záverečná karta projektu

Názov projektu Evidenčné číslo projektu **APVV-17-0090**

Neurobiologický výskum nádorových chorôb: Skúmanie obojsmerných interakcií medzi nervovým systémom a nádorom

Zodpovedný riešiteľ **prof. MUDr. Boris Mravec, PhD.**

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

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

Fyziologický ústav LF UK v Bratislave
Biomedicínske centrum SAV

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

-

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

-

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

Mravec B, Tibenský M, Horváthová L. Psychoneuroimunológia nádorových chorôb: súčasné východiská a perspektívy. Klin Onkol 2018; 31: 1-8.

Mravec B, Černáčková AS. Hypotalamický zápal a somatické choroby (Hypothalamic inflammation and somatic diseases). Cesk Slov Neurol N 2018; 114: 278-83.

Mravec B, Horvathova L, Cernackova A. Hypothalamic inflammation at a crossroad of somatic diseases. Cell Mol Neurobiol 2019; 39: 11-29.

Mravec B, Dubravicky J, Tibensky M, Horvathova L. Effect of the nervous system on cancer: Analysis of clinical studies. Bratisl Lek Listy 2019; 120: 119-23.

Cernackova A, Mikova L, Horvathova L, Tillinger A, Mravec B. Cachexia induced by Yoshida ascites hepatoma in Wistar rats is not associated with inflammatory response in the spleen or brain. J Neuroimmunol 2019; 337:577068.

Mravec B, Tibensky M, Horvathova L, Babal P. E-cigarettes and cancer risk. Cancer Prev Res 2020; 13: 137-44.

Mravec B, Tibensky M. Increased cancer risk in polycystic ovary syndrome: An (un)sympathetic connection? Med Hypotheses 2020; 134: 1094372020.

Horvathova L, Tillinger A, Padova A, Bizik J, Mravec B. Changes in gene expression in brain structures related to visceral sensation, autonomic functions, food intake, and cognition in melanoma-bearing mice. Eur J Neurosci 2020; 51: 2376-93.

Mravec B, Tibensky M. Increased cancer incidence in "cold" countries: an (un)sympathetic connection? J Tem Biol 2020; 89: 102538.

Mravec B, Tibensky M, Horvathova L. Stress and cancer. Part I: Mechanisms mediating the

effect of stressors on cancer. J Neuroimmunol 2020; 346: 577311.
Mravec B, Tibensky M, Horvathova L. Stress and cancer. Part II: Therapeutic implications for oncology. J Neuroimmunol 2020; 346: 577312.
Mravec B, Horvathova L, Hunakova L. Neurobiology of cancer: the role of β -adrenergic receptor signaling in various tumor environments. Int J Mol Sci 2020; 21: 7958.
Tibensky M, Cernackova A, Horvathova L, Macejova D, Tillinger A, Mravec B. Chronic propranolol treatment moderately attenuated development of MNU-induced mammary carcinoma in female rats. Anti-Cancer Drugs 2021;32:1011-8.
Mravec B. Beta-blockers and Breast Cancer - Letter. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 2021; 30: 1765.
Mravec B. Neurobiology of cancer: Introduction of new drugs in the treatment and prevention of cancer. Int J Mol Sci 2021; 2021, 22, 6115.
Mravec B. Neurobiology of cancer: definition, historical overview, and clinical implications. Cancer Med 2022; 11: 903-21.
Majerova K, Zvarik M, Ricon-Becker I, Hanalis-Miller T, Mikolaskova I, Bella V, Mravec B, Hunakova L. Increased sympathetic modulation in breast cancer survivors determined by measurement of heart rate variability. Sci Rep 2022; 12: 14666.
Mravec B, Blasko F. Neurobiológia nádorových chorôb: význam inervácie nádorového tkaniva. Klin Onkol 2022; 35: 208-14.
Mravec B, Szántová M. Neurobiológia chorôb pečene. Gastroenterologie a hepatologie. akceptované

Uplatnenie výsledkov projektu

Poznatky získané pri riešení projektu boli prezentované na viacerých onkologických seminároch a konferenciách. Klinickí onkológovia sa tak mali možnosť zoznámiť so súčasnými poznatkami o negatívnom vplyve stresu na priebeh nádorových chorôb ako aj o možných nových preventívnych a terapeutických postupoch. Získané výsledky vytvorili tiež podklad pre klinické štúdie, ktoré v súčasnosti realizujeme a v ktorých skúmame vplyv stresu na priebeh nádorovej choroby u onkologických pacientov a možné využitie určovania stresového statusu ako prognostického markera v onkológii.

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

V rámci animálneho experimentu sme preukázali, že dlhodobé podávanie propranolol viedlo k zníženiu incidencie chemicky indukovaných mamárnych karcinómov u samíc potkanov. Propranolol sa teda javí ako potenciálne účinná látka využiteľná aj v prevencii vzniku nádorov u predisponovaných jedincov. V tkanive mamárneho karcinómu sa nám podarilo určiť génovú expresiu veľkého počtu faktorov odrážajúcich neurobiologický kontext tejto nádorovej choroby, ako aj faktorov súvisiacich so zápalovými procesmi na úrovni periférie i hypotalamu. Podrobne sme popísali zmeny súvisiace s prítomnosťou neurozápalu v mozgu zvierat s mamárnym karcinómom, fibrosarkómom a melanómom. Získané výsledky poukazujú na centrálné mechanizmy vzniku nádorovej kachexie a vytvárajú tak podklad pre nové terapeutické postupy v liečbe nádorovej kachexie. Rozpracovali sme metodiku detekcie inervácie potkanieho mamárneho karcinómu a ľudských nádorov. Zamerali sme sa na detekciu prítomnosti nervových vlákien, ich fenotypu a denzitu vo vybraných typoch ľudských nádorov. Na základe nášho niekoľkoročného výskumu inervácie nádorových tkanív možno zhrnúť, že detekcia inervácie nádorových tkanív vykazuje viacero špecifik, ktoré ju robia obtiažnou. Na základe nášho výskumu je ale zrejmé, že detekcia fenotypu vlákien v tkanivách nádoru je realizovateľná aj v našich laboratóriách.

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

In an animal experiment, we demonstrated that long-term administration of propranolol led to a reduction in the incidence of chemically induced mammary carcinomas in female rats. Propranolol thus appears to be a potentially effective substance that can also be used in the prevention of tumors in predisposed individuals. In breast cancer tissue, we determined the gene expression of a large number of factors reflecting the neurobiological context of this tumor disease, as well as factors related to inflammatory processes at the level of the

periphery and the hypothalamus. We have described in detail the changes related to the presence of neuroinflammation in the brain of animals with mammary carcinoma, fibrosarcoma, and melanoma. The obtained results point to the central mechanisms of tumor cachexia and thus create a basis for new therapeutic approaches in the treatment of tumor cachexia.

We developed a methodology for detecting the innervation of rat mammary carcinoma and human tumors. We focused on detecting the presence of nerve fibers, their phenotype and density in selected types of human tumors. Based on our several years of research on the innervation of tumor tissues, it can be summarized that the detection of the innervation of tumor tissues shows several specificities that make it difficult. However, based on our research, it is clear that the detection of fiber phenotype in tumor tissues is feasible also in our laboratories.