



Záverečná karta projektu

Názov projektu Evidenčné číslo projektu **APVV-17-0178**

Dôsledky disrupcie cirkadiálneho systému umelým svetlom v noci na fyziologické a behaviorálne procesy

Zodpovedný riešiteľ **prof. RNDr. Michal Zeman, DrSc.**

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

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

Univerzita Komenského v Bratislave, Prírodovedecká fakulta

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

Hypothalamic Integration Mechanisms, Netherlands Institute for Neuroscience (NIN), An Institute of the Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences (KNAW), Amsterdam, the Netherlands

Department of Endocrinology and Metabolism, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands

Open University of Israel, Rannana, Israel

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

Projekt základného výskumu, patenty neboli plánované.

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

1. Rumanová VS, Okuliarová M, Foppen E, Kalsbeek A, Zeman M: Exposure to dim light at night alters daily rhythms of glucose and lipid metabolism in rats. *Frontiers in Physiology*, 12, Art. no. 73461, 2022, IF 4,755; Q1.
2. Okuliarová M, Dzirbiková Z, Rumanová VS, Foppen E, Kalsbeek A, Zeman M: Disrupted Circadian Control of Hormonal Rhythms and Anticipatory Thirst by Dim Light at Night. *Neuroendocrinology*, 112: 1116-1128, 2022, IF 5,135; Q2
3. Šutovská H, Babaríková K: Zeman M, Molčan L': Prenatal Hypoxia Affects Foetal Cardiovascular Regulatory Mechanisms in a Sex- and Circadian-Dependent Manner: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 23: Art. no 2885, 2022, IF 6,208; Q1.
4. Jerigová V, Zeman M, Okuliarová M: Circadian Disruption and Consequences on Innate Immunity and Inflammatory Response. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(22), Art. No. 13722, 2022, IF 6,208; Q1.
5. Cvíková D, Šutovská, H, Babaríková K, Molčan L': Hypotensive effects of melatonin in rats: focus on the model, measurement, application and main mechanisms. *Hypertension research*, 45, 1929-1944, 2022, IF 5,573; Q2
6. Dzirbiková Z, Stebelová K, Kováčová K, Okuliarová M, Olexová L, Zeman M: Artificial Dim Light at Night during Pregnancy Can Affect Hormonal and Metabolic Rhythms in Rat

- Offspring. *International Journal of Molecular Sciences*, 23: Art. No. 14544, 2022, IF 6,208; Q1.
7. Zlacká J, Murár JM, Addová G, Moravčík R, Boháč A, Zeman M: Synthesis of Glycolysis Inhibitor PFK15 and Its Synergistic Action with an Approved Multikinase Antiangiogenic Drug on Human Endothelial Cell Migration and Proliferation, *International Journal of Molecular Sciences* 23(22): Art. No. 14295, 2022, IF 6,208; Q1.
8. Okuliarová M, Mažgútová N, Majzúnová M, Rumanová VS, Zeman M: Dim Light at Night Impairs Daily Variation of Circulating Immune Cells and Renal Immune Homeostasis. *Frontiers in Immunology*, 11:614960, 2021 IF: 8,787; Q1; Citácie: 8 SCOPUS
9. Zlacká J, Moravčík R, Matúšková M, Šišovský V, Boháč V, Zeman M: Inhibition of Glycolysis Suppresses Cell Proliferation and Tumor Progression In Vivo: Perspectives for Chronotherapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 22, Art. No. 4390, 2021, IF: 6,208; Q1; Citácie: 3 SCOPUS
10. Moaraf S, Heiblum R, Okuliarová M, Hefetz A, Scharf I, Zeman M, Barnea A: Evidence That Artificial Light at Night Induces Structure-Specific Changes in Brain Plasticity in a Diurnal Bird. *Biomolecules*, 11: Art. No 1069, 2021, IF 6,064; Q2; Citácie: 3 SCOPUS
11. Molčan L, Maier A, Zemančíková A, Gelles K, Török J, Zeman M, Ellinger I: Expression of melatonin receptor 1 in rat mesenteric artery and perivascular adipose tissue and vasoactive action of melatonin. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 41, 1589-1598, 2021, IF 4,231; Q2; Citácie: 1 SCOPUS
12. Šútovská H, Molčan L, Koprdovalá R, Piešová M, Mach M, Zeman M: Prenatal hypoxia increases blood pressure in male rat offspring and affects their response to artificial light at night. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 12: 587-594, 2021, IF: 3,034; Q3
13. Molčan L: Telemetric data collection should be standard in modern experimental cardiovascular research. *Physiology & Behavior*, 242: Art. no. 113620, 2021, IF 3,742; Q1
14. Zlacká J, Zeman M: Glycolysis under Circadian Control. *International journal of molecular sciences*, 22 (24): Art. no. 13666, 2021, IF: 2021: 6,208; Q1; Citácie: 2 SCOPUS
15. Rumanová VS, Okuliarová M, Zeman M: Differential Effects of Constant Light and Dim Light at Night on the Circadian Control of Metabolism and Behavior. *International Journal of Molecular Sciences* 21: 5478, 2020, IF: 5,924; Q1; Citácie: 29 SCOPUS
16. Moaraf S, Heiblum R, Vistoropsky Y, Okuliarová M, Zeman M, Barnea A: Artificial Light at Night Increases Recruitment of New Neurons and Differentially Affects Various Brain Regions in Female Zebra Finches. *International Journal of Molecular Sciences* 21(17):6140, 2020, IF: JCR 5,924; Q1; Citácie: 1 SCOPUS
17. Stebelová K, Roška J, Zeman M: Impact of Dim Light at Night on Urinary 6-Sulphatoxymelatonin Concentrations and Sleep in Healthy Humans. *International Journal of Molecular Sciences* 21(20):7736, 2020, IF: JCR 5,924; Q1; Citácie: 8 SCOPUS
18. Okuliarová M, Rumanová VS, Stebelová K, Zeman M: Dim Light at Night Disturbs Molecular Pathways of Lipid Metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(18):6919, 2020. ADC, IF: JCR 5,924; Q1; Citácie: 8 SCOPUS
19. Moaraf S, Vistoropsky Y, Pozner T, Heiblum R, Okuliarová M, Zeman M, Barnea A: Artificial light at night affects brain plasticity and melatonin in birds. *Neuroscience Letters*, 716:134639, 2020. ADC, IF: JCR 3,046; Q3; Citácie: 17 SCOPUS
20. Grubisic M, Haim M, Bhusal P, Dominoni DM, Gabriel KMA, Jechow A, Kupprat F, Lerner A, Marchant P, Riley W, Stebelova K, van Grunsven RHA, Zeman M, Zubidat AE, Hölker F: Light Pollution, Circadian Photoreception, and Melatonin in Vertebrates. *Sustainability*, 11: 6400, 2019. IF 2,576; Q2; Citácie: 66 SCOPUS
21. Svitok P, Okuliarová M, Varga I, Zeman M: Renal impairment induced by prenatal exposure to angiotensin II in male rat offspring. *Experimental Biology and Medicine*, 244(11): 923-931, 2019, IF 3,139; Q3; Citácie: 7 SCOPUS
22. Molčan L, Šútovská H, Okuliarova M, Senko T, Kršková L, Zeman M: Dim light at night attenuates circadian rhythms in the cardiovascular system and suppresses melatonin in rats. *Life Sciences*, 231:16568, 2019, IF 3,647; Q1; Citácie: 12 SCOPUS
23. Rumanova VS, Okuliarova M, Molcan L, Sutovska H, Zeman M: Consequences of low-intensity light at night on cardiovascular and metabolic parameters in spontaneously hypertensive rats. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 97(9): 863-871, 2019 IF 1,946; Q3; Citácie: 7 SCOPUS

Uplatnenie výsledkov projektu

Výsledky projektu boli publikované celkovo v 23 kvalitných publikáciách v medzinárodných vedeckých časopisoch s celkovým IF 110. O kvalite získaných výsledkov svedčí aj fakt, že už počas riešenia projektu boli citované viac ako 148-krát, vrátane prestížnych časopisov, napr. Science Advances, Získané výsledky sme prezentovali na medzinárodných konferenciách vo forme prednášok a posterov, ako aj vyžiadaných prednášok, napr. na Medzinárodnej konferencii ALAN organizovanej v Španielsku, International Conference on Environmental and Astronomical Light Pollution EALPO" v roku 2019 a 2022 v Poľsku a na konferencii Českej a Slovenskej etologickej spoločnosti, ktorá sa konala v Brne. Za významný výsledok považujeme aj ocenenie našich prác ako najlepších v rámci Slovenskej fyziologickej spoločnosti za roky 2020 a 2021. Z hľadiska informovanosti širšej vedeckej a zdravotníckej komunity o výsledkoch riešenia projektu bola dôležitá vyžiadaná prednáška na Sympóziu o metabolickom syndróme, ktoré bolo organizované Centrom experimentálnej medicíny SAV a v rámci ktorého sme demonštrovali permissívnu úlohu chronodisrupcie pri vzniku a progresii metabolického syndrómu. Prínosom projektu bola aj výchova študentov na všetkých troch stupňoch VŠ vzdelávania, kde v najvyššom treťom stupni úspešne ukončili doktorandské štúdium 3 doktorandky a 5 doktorandiek v štúdiu naďalej pokračuje. V magisterskom stupni štúdia bolo na projekt naviazaných viac ako 20 diplomových prác. O kvalite doktorandského štúdia svedčí aj fakt, že doktorandka Mgr. Valentíny Sophie Rumanovej získala kompetitívny cestovný grant na prezentáciu výsledkov na Copenhagen Bioscience Conference: Metabolism in Action v Kodani a jej príspevok bol akceptovaný ako poster na 85th Cold Spring Harbor Laboratory Symposium on Quantitative Biology: Biological Time Keeping, New York, USA, ktoré sa konalo "online". Doktorandka Mgr. Viera Jerigová získala za svoju prednášku 1. miesto na konferencii mladých vedeckých pracovníkov "Ivanske dni", ktoré boli organizované Centrom biovied SAV. Získané poznatky sme prezentovali aj širokej verejnosti v celonárodných médiách a podieľali sme sa na príprave a realizácii dokumentárneho filmu "Vo svetle noci", ktorý získal viacero medzinárodných ocenení. Z hľadiska zavádzania získaných výsledkov do praxe bola významná prednáška „Light pollution: what do we know about its impacts“, ktorú predniesol prof. Zeman na medzinárodnom podujatí "Workshop on light pollution" organizovanom Ministerstvom životného prostredia ČR v Prahe formou WebEx Teams videokonferencie. Priamy prenos získaných výsledkov na úroveň samospráv predstavovala prezentácia vedúceho riešiteľa na workshope organizovanom Ministerstvom životného prostredia a Agentúrou životného prostredia SR pre pracovníkov samospráv v septembri 2022.

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

Narušenie cirkadiálneho systému umelým svetlom v noci (ALAN) je rastúci globálny problém, spojený s negatívnymi zdravotnými následkami. Výsledky projektu ukázali, že už nízke hladiny ALAN narušili molekulárne mechanizmy centrálného generovania cirkadiálnych rytmov, čo sa prejavilo potlačeným rytmom expresie hodinových génov (Per1, Per2 a Nr1d1) a génu pre arginín vazopresín, ktorý prenáša cirkadiálny signál na neuroendokrinný systém. Dôsledkom bola eliminácia (melatonín, testosterón a vazopresín) alebo desynchronizácie (kortikosterón) výstupných hormonálnych a behaviorálnych rytmov (aktivita, príjem potravy a vody). Po expozícii ALAN sa kľúčové metabolity stali arytmičnými a hladiny cholesterolu sa zvýšili. Oslabená kontrola metabolických a hormonálnych rytmov bola spojená s narušenými rytmami správania a expresie metabolických génov v pečeni a tukovom tkanive. V dôsledku deregulovaného lipidového metabolizmu došlo k nadmernej akumulácii tukov v pečeni s rizikom vzniku steatózy. Expozícia ALAN narušila dennú variabilitu hlavných populácií leukocytov v cirkulácii, čo môžu súvisieť s prestupom leukocytov do tkanív. Zistili sme narušenú renálnu redoxnú a imunitnú rovnováhu a súvis s porušenou cirkadiálnou reguláciou periférnych oscilátorov indikovala zmenená expresia hodinových génov Bmal1 a Rev-erba v obličke. U ľudí už veľmi nízka úroveň ALAN (1 lux) interferovala s kvalitou spánku, hoci neznižila produkciu melatonínu, ktorá bola znížená pri vyššej intenzite 5 luxov, ale iba pri individuálnom porovnaní probandov pred a po expozícii ALAN. Citlivosť ľudí na ALAN vykazuje vysokú inter-individuálnu variabilitu a pravdepodobne existuje kohorta ľudí, ktorí môžu negatívne reagovať aj na nízke hladiny svetla v noci. Preto je skupinové hodnotenie vplyvu ALAN na hladiny neadekvátne, lebo podhodnocuje riziká citlivých osôb a individuálne hodnotenie je pred a po expozícii nutné.

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

Disruption of the circadian system by artificial light at night (ALAN) is a growing global problem, associated with negative health consequences. The results of the project showed that low levels of ALAN disrupted the molecular mechanisms of the central generation of circadian rhythms, which were manifested by the suppressed rhythms of the clock genes (Per1, Per2 and Nr1d1) and gene for arginine vasopressin, which transmits the circadian signal to the neuroendocrine system. The consequence was the elimination (melatonin, testosterone, vasopressin) or desynchronization (corticosterone) of output hormonal and behavioural rhythms (locomotor activity, food and water intake). After ALAN exposure, key plasma metabolites became arrhythmic and cholesterol levels increased. Weakened control of metabolic and hormonal rhythms was associated with disturbed behavioural rhythms and metabolic gene expression in the liver and adipose tissue. As a result of deregulated lipid metabolism, an excessive accumulation of fats in the liver occurred, indicating the risk of steatosis. ALAN exposure disrupted the daily variability of major leukocyte populations in the circulation, which may be related to leukocyte migration into the tissues. We found a disturbed renal redox and immune balance in connection with disturbed expression of peripheral oscillators Bmal1 and Rev-erba in the kidney. In humans, even very low levels of ALAN (1 lux) interfered with sleep quality, whereas melatonin production was reduced at a higher intensity of 5 lux, but only applying individual comparison before and after ALAN exposure. Human sensitivity to ALAN shows high inter-individual variability and there is probably a cohort of people who can respond negatively to low light levels at night. Therefore, individual assessment of ALAN effects should be preferred, as the group assessment underestimates the risks in sensitive persons.