



Záverečná karta projektu

Názov projektu

Evidenčné číslo projektu

APVV-18-0499

Histomorfologický podklad idiopatickej tubárnej neplodnosti. Vzťah získanej imunity, lymfatickej drenáže a telocytov ku funkcii vajíčkovodov

Zodpovedný riešiteľ **doc. RNDr. Ivan Varga, PhD., PhD.**

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

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

Univerzita Komenského v Bratislave, Lekárska fakulta

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

Univerzita Karlova, 2. Lekárska fakulta, Anatomický ústav, Česká republika
Medical University of Graz, Gottfried Schatz Research Center for Cell Signaling, Metabolism and Aging, Division of Macroscopic and Clinical Anatomy, Rakúska spolková republika

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

Neboli plánované, neevidujeme.

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

Varga I, Miko M, Kachlík D, Žišková M, Danihel Ľ Jr, Babál P. How many cell types form the epithelial lining of the human uterine tubes? Revision of the histological nomenclature of the human tubal epithelium. *Annals of Anatomy*. 2019 ; 224: 73-80.
Varga I, Gálfiová P, Blanková A, Konarik M, Báča V, Dvořáková V, Musil V, Turyna R, Klein M. Terminologia Histologica 10 years on: some disputable terms in need of discussion and recent developments. *Annals of Anatomy*. 2019; 226: 16-22.
Varga I, Kachlík D, Klein M. A plea for extension of the official nomenclature of the microscopic structure of human tissues and organs, the Terminologia Histologica. *Folia Morphologica (Warsz)*. 2020; 79(3): 610-620.
Klein M, Lapidés L, Fecmanová D, Varga I. From TELOCYTES to TELOCYTOPATHIES. Do Recently Described Interstitial Cells Play a Role in Female Idiopathic Infertility? *Medicina (Kaunas)*. 2020; 56(12): 688.
Varga I, Klein M. Telocytes in the female reproductive system What have we learned over the past three years? *Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology* 2023; 50(1): 1-2, art. no. 15.
Klein M, Lapidés L, Fecmanová D, Varga I. Novel cellular entities and their role in the etiopathogenesis of female idiopathic infertility. *Clinical and experimental Obstetrics and Gynecology* 2021; 48(3): 461-465.
Klein M, Csöbönyeiová M, Danišovič Ľ, Lapidés L, Varga I. Telocytes in the Female Reproductive System: Up-to-Date Knowledge, Challenges and Possible Clinical

Applications. Life (Basel). 2022; 12(2): 267.

Csöbőnyeiová M, Varga I, Lapidés L, Pavlíková L, Feitscherová C, Klein M. From a Passive Conduit to Highly Dynamic Organ. What are the Roles of Uterine Tube Epithelium in Reproduction? *Physiol Res.* 2022 ; 71(Suppl 1): S11-S20.

Csöbőnyeiová M, Varga I, Lapidés L, Pavlíková L, Feitscherová C, Klein M. From a Passive Conduit to Highly Dynamic Organ. What are the Roles of Uterine Tube Epithelium in Reproduction? *Physiol Res.* 2022; 71(Suppl 1): S11-S20.

Csöbőnyeiová M, Klein M, Feitscherová C, Pavlíková L, Kachlík D, Varga I. The Overview of Anatomical Variations and Congenital Anomalies of the Uterine Tubes and Their Impact on Fertility. *Physiol Res.* 2022 ; 71(Suppl 1): S35-S49.

Csöbőnyeiová M, Klein M, Juríková M, Feitscherová C, Gálfiová P, Varga I. Immunohistochemical and Scanning Electron Microscopic Confirmation of the Lymphatic Lacunae in the Uterine Tube Mucosal Folds. What Are the Clinical Implications? *Physiol Res.* 2022; 71(Suppl 1): S115-S123.

Gálfiová P, Polák Š, Mikušová R, Juríková M, Klein M, Csöbőnyeiová M, Danišovič L, Varga I. Scanning electron microscopic study of the human uterine tube epithelial lining: surgical biopsy samples and epithelial cell culture. *Physiol Res.* 2022 ; 71(Suppl 1): S137-S144.

Varga I, Csöbőnyeiová M, Visnyaiová K, Záhumenský J, Pavlíková L, Feitscherová C, Klein M. Functional Morphology of the Human Uterine Tubes in the 21st Century: Anatomical Novelties and Their Possible Clinical Applications. *Physiol Res.* 2022 ; 71(Suppl 1): S151-S159.

Liptáková A, Čurová K, Záhumenský J, Visnyaiová K, Varga I. Microbiota of female genital tract - functional overview of microbial flora from vagina to uterine tubes and placenta. *Physiol Res.* 2022; 71(Suppl 1): S21-S33.

Tamash Y, Hammer N, Varga I, Supilnikov A, Iukhimetc S. Arterial Blood Supply of the Mesosalpinx Appears Segmentally Organized in Absence of Uterine Tubes Arteries. *Physiol Res.* 2022 ; 71(Suppl 1): S107-S113.

Kachlík D, Naňka O, Blanková A, Turyna R, Csöbőnyeiová M, Varga I. A unique anatomical variation of the vascular supply of the ovary, uterine tube, and uterus from the greater omentum - an anatomical case study. *Physiol Res.* 2022 ; 71(Suppl 1): S145-S150.

Varga I, Ghallab A, Danišovič L. Artifacts in electron microscopis research. *Physiological Research* 2020; 69(3): 537-539.

Varga I, Kachlík D, Csöbőnyeiová M, Feitscherová C, Klein M. Is there a Need to Change the Basic Principles of Histology? Educational, Functional and Embryological Perspective. *Physiol Res.* 2022 ; 71(Suppl 1): S3-S10.

Sysak R, Bluska P, Stencil P, Klein M, Varga I. Agenesis of female internal reproductive organs, the Mayer- Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Bratislavské Lekárske Listy.* 2021; 122(12): 839-845.

Varga I, Tonar Z. Klinicky orientovaná embryológia. In. Záhumenský J (Ed). *Pôrodnictvo.* 1. vyd. ISBN 978-80-89797-72-1. - Bratislava: A-medi management, 2022. - S. 110-153 [4,92 AH]

Klein M et al. Telocytes - significant yet unrecognized cell population in the human uterine tubes - do they play a role in tubal regeneration and female idiopathic infertility? *Tissue Engineering - Part A;* 2022; 28(Suppl. 2): 290-291.

Klein M et al. Telocytes: newly discovered interstitial cells in the human female internal reproductive organs – identification of a suitable immunohistochemical marker and possible significance in the pathogenesis of uterine fibroids. *The FASEB Journal.* 2022; 36(S1): art. no. R5023.

Gálfiova P. et al. Comparison of the surface ultrastructure of the fallopian tube lining epithelium from bioptic and necrotic tissue samples by a scanning electron microscopy. *Revista Argentina de Anatomía Clínica* 2022, 14(3):137-138.

Hamranová Natália, Hocinec Natália, Záhumenský Jozef, Csöbőnyeiová Mária, Klein Martin, Feitscherová Claudia, Varga Ivan. Traditional and contemporary views on the functional morphology of the fallopian tubes and their importance for gynecological practice. *Ceska Gynekologie.* 2023;88(1):33-43.

Visnyaiová K, Feitscherová C, Pavlíková L, Klein M, Záhumenský J, Varga I. Histological Point of View on the Immunologically Active Cells in the Wall of Uterine Tube and Their Possible Impact on Fertility. *Physiological Research* 2023: in press

Uplatnenie výsledkov projektu

Jednalo sa o projekt základného výskumu, preto priame aplikačné výstupy neboli naplánované. Napriek tomu naše publikované výsledky základného výskumu boli doteraz niekoľko desať-krát citované vo svetovej literatúre. Výsledky nášho výskumu sa premietli priamo aj do procesu pedagogiky na našej fakulte a ovplyvnili proces inovácie odbornej morfolologickej terminológie. Na podklade našich výsledkov základného výskumu sa môžu posunúť poznatky o možných príčinách ženskej neplodnosti (konkrétne projekt prispel k identifikácii imunologicky aktívnych buniek v stene vajíčkovodu, k opisu unikátnej lymfatickej drenáže sliznice vajíčkovodu, opisu distribúcie telocytov v stene vajíčkovodu).

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

V záverečnej správe nášho projektu môžeme konštatovať, že aj napriek vážnym dvojročným komplikáciám spôsobených pandémiou COVID-19 bola značná časť vytýčených cieľov splnená. Spomínaná pandémia spôsobila najmä problémy s odberom tkanív (peroperačne, nekropsia), preto sme ako alternatívu zabezpečili aj komerčne dostupnú epitelovú bunkovú líniu vajíčkovodov. Navyše počas rokov 2020 a 2021 mala väčšina spoluriešiteľov projektu povinný „home office“, s čím sa ale stretávali zrejme všetky výskumné tímy po celom svete. Ako je možné vidieť aj zo zoznamu výstupov za celé obdobie riešenia projektu, výsledky sme publikovali prevažne v zahraničných karentovaných časopisoch, ako aj na medzinárodných kongresoch. V rámci rozboru výsledky nášho vedeckého bádania rozdelíme do 7 samostatných vedeckých balíčkov, ktoré sme splnili nasledovne:

Výsledok 1) Morfológický výskum sliznice vajíčkovodu, s ohľadom na oplodnenie a transport embrya. Zamerali sme sa na opis epitelu vajíčkovodov, a to metódami svetelnej mikroskopie (imunohistochemia pre identifikáciu konkrétnych bunkových populácií) a rastrovacej elektrónovej mikroskopie. Zamerali sme sa aj na mechanizmus regenerácie epitelu vajíčkovodu, pričom sme túto regeneráciu skúmali prostredníctvom metód imunohistochemie cez dôkazom markerov proliferácie. Vyvrátili sme predpoklad, že v rámci epitelu existuje samostatná populácia „bazálnych, či kmeňových buniek“ a tieto výsledky sme prezentovali napríklad v časopise *Annals of Anatomy* (2019).

Výsledok 2) Charakteristika imunologicky aktívnych buniek vo vzťahu k nožnej neplodnosti - prvé potvrdenie intraepitelových regulačných T lymfocytov vo vajíčkovodoch človeka

Výsledok 3) Výskum lymfatickej drenáže vajíčkovodov. Novo-objavené lymfatické lakúny v strede slizničných rias vajíčkovodu sme prvýkrát morfológicky verifikovali dvoma novými metódami, a to rastrovacou elektrónovou mikroskopiou a imunohistochemickým markerom lymfatických endotelových ciev VEGFR-3. S výskumom lymfatickej drenáže nepriamo súvisí aj výskum cievneho zásobenia vnútorných ženských pohlavných orgánov, vajíčkovodu a maternice.

Výsledok 4) Výskum telocytov v stene vajíčkovodu vo vzťahu k neplodnosti. V rámci nášho vedeckého bádania sme sa zamerali aj na identifikáciu a opis novo objavej bunkovej populácie telocytov v stene vajíčkovodu, a to najmä vo vzťahu k tubárnej neplodnosti.

Výsledok 5) Revízia histologických a anatomických poznatkov o vajíčkovode. Riešenie problematiky projektu APVV otvoril priestor aj na začatie diskusie ohľadom správnej terminológie v morfológických vedách, ako aj možnosti implementácie novo získaných anatomických a histologických poznatkov do klinickej praxe, napríklad pri zavedení nových diagnostických a liečebných metód neplodnosti.

Výsledok 6) Morfológické vývinové anomálie vajíčkovodu vo vzťahu k neplodnosti. S výskumom morfológického podkladu tubárnej neplodnosti súvisí aj málo prebádaná oblasť vývinových anomálií vajíčkovodu, o ktorej sa v odbornej literatúre píše veľmi málo. Túto oblasť sme sa snažili vyplniť publikovaním našich výsledkov.

Výsledok 7) Novo získané skúsenosti, metodické postupy a výsledky boli využité pri budovaní komplexného morfológického centra v rámci Lekárskej fakulty UK v Bratislave. Výsledky nášho výskumu boli čiastočne prenesené aj do monografie, ktorá slúži aj na vzdelávanie lekárov a študentov lekárskech fakúlt - Varga I, Tonar Z. Klinicky orientovaná embryológia. In. Záhumenský J (Ed). Pôrodnictvo. - Bratislava: A-medi management, 2022. - S. 110-153 [4,92 AH].

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

In the final report of our project, we can state that despite the serious two-year complications caused by the COVID-19 pandemic, a significant part of the set goals were met. The aforementioned pandemic mainly caused problems with tissue collection (peroperatively, necropsy), so as an alternative, we also provided a commercially available uterine tube epithelial cell line from the USA. In addition, during the years 2020 and 2021, most of the co-investigators of the project had a mandatory "home office", which was apparently encountered by all research teams around the world. As can be seen from the list of outputs for the entire project implementation period, we published the results mainly in foreign peer-reviewed journals as well as at international congresses. We can divide the results of our scientific research into 7 separate scientific goals, which we fulfilled as follows:

Result 1) Morphological research of the uterine tube mucosa, with regard to fertilization and embryo transport. We focused on the description of the uterine tube epithelium using the methods of light microscopy (immunohistochemistry for the identification of specific cell populations) and scanning electron microscopy. We also focused on the mechanism of regeneration of the uterine tube epithelium, while we investigated this regeneration through immunohistochemistry methods through the evidence of proliferation markers. We refuted the assumption that there is a separate population of "basal or stem cells" within the epithelium, and we presented these results, for example, in the journal *Annals of Anatomy* (2019).

Result 2) Characteristics of immunologically active cells in the uterine tube wall in relation to possible infertility - first identification of human intraepithelial regulatory T lymphocytes.

Result 3) Research on the lymphatic drainage of the uterine tubes. For the first time, we morphologically verified the newly discovered lymphatic lacunae in the center of the folds of the uterine tube using two new methods, namely scanning electron microscopy and the immunohistochemical marker of lymphatic endothelial vessels VEGFR-3. The research of lymphatic drainage is also indirectly related to the research of the vascular supply of the internal female genital organs, uterine tube and uterus.

Result 4) Research of telocytes in the uterine tube wall in relation to infertility. As part of our scientific research, we also focused on the identification and description of the newly discovered cell population of telocytes in the wall of the uterine tube, especially in relation to tubal infertility.

Result 5) Revision of histological and anatomical knowledge about the uterine tube. Solving the problems of the APVV project also opened up space for starting a discussion regarding the correct terminology in morphological sciences, as well as the possibility of implementing newly acquired anatomical and histological knowledge into clinical practice, for example when introducing new diagnostic and treatment methods for infertility.

Result 6) Morphological developmental anomalies of the uterine tube in relation to infertility. The research on the morphological basis of tubal infertility is also related to the little-studied field of developmental anomalies of the uterine tube, which is very little written about in the professional literature. We tried to fill this area by publishing our results.

Result 7) Newly acquired experience, methodological procedures and results were used in the construction of a complex morphological center within the Faculty of Medicine Comenius University in Bratislava.

The results of our research were partially transferred to a huge monography, which also serves to educate medical doctors and students of medical faculties - Varga I, Tonar Z. Clinically oriented embryology. In. Záhumenský J (Ed). Obstetrics. - Bratislava: A-medi management, 2022. - Pp. 110-153