



Formulár ZK - Záverečná karta projektu

Riešiteľ: Prof. MUDr. Igor Šulla, DrSc.	Evidenčné číslo projektu: APVV-20-052005
Názov projektu: Animálny model humánnych gliómov založený na nitrózoureou indukovanej malígnej transformácii neurálnych kmeňových buniek.	

Na ktorých pracoviskách bol projekt riešený:	Univerzita P.J. Šafárika, Lekárska fakulta
	Univerzita veterinárskeho lekárstva
	Neurobiologický ústav SAV
Ktoré zahraničné pracoviská spolupracovali pri riešení (názov, štát):	

Udelené patenty alebo podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory vychádzajúce z výsledkov projektu:	
Publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu (uved'te i publikácie prijaté do tlače): <i>Uvádzajte maximálne päť najvýznamnejších publikácií.</i>	<p>Gal P, Novotny M, Vasilenko T, Depta F, Sullá I, Tomori Z. Decrease in Wound Tensile Strength Following Post-Surgical Estrogen Replacement Therapy in Ovariectomized Rats During the Early Phase of Healing etc. J Surg Res. 2009 Mar 31. [Epub ahead of print]</p> <p>Balik V, Mirossay P, Bohus P, Sullá I, Mirossay L, Sarissky M: Flow cytometry analysis of neural differentiation markers expression in human glioblastomas may predict their response to chemotherapy. Cell Mol Neurobiol 29 (6-7): 845-858, 2009</p> <p>Šulla I, Balik V, Capková J, Šarišský M: Harvesting of adult rat bone marrow derived stem cells expressig nestin. Folia Vet 52 (3-4): 174-180, 2008</p> <p>Sulla I jr., Balik V, Sarissky M, Capkova J, Danko J: Technical aspects of neural stem cells isolation from adult rat bone marrow. J Maxillofac Oral Surg 7 (3): 326-328, 2008</p> <p>Sarissky M, Balik V, Sullá I: Long-term culture of rat bone marrow-derived neural stem cells leads to a gradual loss of stem cell markers expression. Cytometry Part B – Clin Cytometry 74B (6): 412-413, 2008</p>
V čom vidíte uplatnenie výsledkov projektu:	V rámci realizácie tohto projektu boli dosiahnuté výsledky, ktoré možno považovať za solídne základy nového animálneho modelu gliomagenézy založeného na malígnej transformácii kmeňových buniek kostnej drene potkana.



Charakteristika výsledkov

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu (max. 20 riadkov) - slovensky:

Multiformný glioblastóm predstavuje najmalignejší typ tumoru spomedzi primárnych mozgových nádorov. Jeho biologické vlastnosti ako aj možnosti liečby sú študované okrem iného pomocou rôznych animálnych modelov, z ktorých každý sa vyznačuje istými nevýhodami. Cieľom predkladaného projektu bolo dokázať, že chemicky transformované neurálne kmeňové bunky odvodené z buniek kostnej drene, sú schopné formovať gliové tumory po autológnej transplantácii u potkanov a na základe tejto hypotézy vyvinúť nový animálny model humánnych gliómov. V rámci riešenia projektu bola zavedená metodika izolácie kostnej drene zo stehennej kosti potkanov Sprague-Dawley. Boli identifikované optimálne kultivačné podmienky (kultivačné médium: alfa-MEM, 10% ES-FBS, L-glutamín, rhLIF, rrLIF) vedúce k efektívnej in vitro expanzii kmeňových buniek. Imunofenotypová analýza expandovaných kmeňových buniek pomocou prietokovej cytometrie demonštrovala ich fenotypové charakteristiky (CD45-/CD90+/cyNestin+), ktoré sú kompatibilné s fenotypom typickým pre neurálne kmeňové bunky. Uvedené fenotypové charakteristiky si expandované kmeňové bunky boli schopné zachovať aj v priebehu krátko- až strednodobej kultivácie (pasáže P0-P10), avšak pri ich dlhodobej kultivácii (P10-P20) došlo k postupnej strate resp. zníženiu expresie relevantných markerov (CD90, cyNestin). Expandované kmeňové bunky boli ďalej chemicky transformované pomocou necytotoxických koncentrácií N-etyl-N-nitrozourey a následne alogénne resp. autológne transplantované do bielej hmoty frontálneho laloku mozgu potkanov. Preliminárne výsledky histologickej analýzy uskutočnenej 1 mesiac po transplantácii naznačujú tvorbu abnormálnych štruktúr, ktoré by mohli predstavovať zárodok mozgových nádorov, zatiaľ bližšie neurčeného typu. Definitívne výsledky budú reportované v rámci 3-ročného monitorovacieho obdobia po ukončení riešenia projektu. Záverom možno zhrnúť, že rámci realizácie tohto projektu boli dosiahnuté výsledky, ktoré možno považovať za solídne základy nového animálneho modelu gliomagenézy založeného na malignej transformácii kmeňových buniek kostnej drene potkana.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu (max. 20 riadkov) - anglicky:

Glioblastoma multiforme is the most malignant of the primary brain tumours and is almost always fatal. Its biological properties and potential therapeutical options are studied also by means of various animal models, each of them showing certain disadvantages. The aim of the proposed project is to demonstrate that chemically transformed bone marrow-derived neural stem cells are capable of glioma tumours formation after autologous transplantation in rats and to develop, based on this hypothesis, a novel animal model of human glioma. We established a method of bone marrow isolation from the femoral bones of Sprague-Dawley rats. Optimal cell culture condition were defined to ensure effective in vitro expansion of bone marrow stem cells (culture medium: alfa-MEM, 10% ES-FBS, L-glutamine, rhLIF, rrLIF). Immunophenotypic analysis of expanded stem cells by flow cytometry revealed the presence of phenotypic characteristics (CD45-/CD90+/cyNestin+) that are compatible with phenotypes typically observed in neural stem cells. The expanded stem cells were capable of maintaining these phenotypic characteristics during short- and medium-term cultivation (P0-P10), however, they were gradually losing the expression of relevant markers, CD90 and cyNestin, during long-term cultivation. The cells were chemically transformed using non-cytotoxic concentrations of N-ethyl-N-nitrosourea and subsequently used for allogeneous or autologous transplantation in the white matter of the rat frontal lobes. Preliminary results of the histological analysis performed 1 month after transplantation reveals formation of abnormal structures that might represent an initiation of brain tumours. Definitive results will be reported within the following 3-year monitoring period. In conclusion, the results obtained during the realisation of the present project could be considered a solid basis for the novel animal model of human gliomagenesis based on the malignant transformation of rat bone marrow stem cells.

Podpisom záverečnej karty riešiteľ vyjadruje svoj súhlas so zverejnením údajov v nej uvedených.

Podpis zodp. riešiteľa:

Dátum:

Podpis štatutárneho zástupcu:

Pečiatka: