

**Formulár ZK - Záverečná karta projektu**

Riešiteľ: MVDr. Daša Čížková, PhD	Evidenčné číslo projektu: APVV-51-002105
Názov projektu: Experimentálna transplantácia kmeňových buniek kostnej drene, pupočníkovej krvi a neurálnych prekursorov miechy pri liečbe traumatického poškodenia miechy	

Na ktorých pracoviskách bol projekt riešený:	Neurobiologický ústav, Centrum excelentnosti, SAV, Košice
	Združená tkanivová banka, Košice
Ktoré zahraničné pracoviská spolupracovali pri riešení (názov, štát):	UCSD, San Diego, Department of Anesthesiology

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><u>Cizkova D</u>, Nagyova M, Slovinska L, Novotna I, Radonak J, Cizek M, Mechirova E, Tomori Z, Hlucilova J, Motlik J, Sulla I Jr, Vanicky I. <u>Response of Ependymal Progenitors to Spinal Cord Injury or Enhanced Physical Activity in Adult Rat.</u> <b>Cell Mol Neurobiol.</b> 2009 Apr 7.</p> <p><u>Cizkova D</u>, Kakinohana O, Kucharova K, Marsala S, Johe K, Hazel T, Hefferan MP, Marsala M. <u>Functional recovery in rats with ischemic paraplegia after spinal grafting of human spinal stem cells.</u> <b>Neuroscience.</b> 2007 Jun 29;147(2):546-60. 2007</p> <p><u>ČÍŽKOVÁ D</u>, ROSOCHA, J., VANICKÝ, I., RADONAK, J., GÁLIK, J., CIZEK, M. <u>Induction of mesenchymal stem cells leads to HSP72 synthesis and higher resistance to oxidative stress.</u> In: <b>Neurochemical Research.</b> Vol. 31, No. 8 p.1011-20, 2006</p> <p><u>JERGOVA S</u>, KOLESAR D, CIZKOVA D. Expression of c-Fos in the parabrachial nucleus following peripheral nerve injury in rats. <b>Eur J Pain.</b>12(2):172-9, 2008.</p> <p><u>Cizkova D</u>, Nagyova M, Slovinska L, Novotna I, Radonak J, Cizek M, Mechirova E, Tomori Z, Hlucilova J, Motlik J, Sulla I Jr, Vanicky I. Response of Ependymal Progenitors to Spinal Cord Injury or Enhanced Physical Activity in Adult Rat. <b>Cell Mol Neurobiol.</b> 2009 Apr 7</p>
V čom vidíte uplatnenie výsledkov projektu:	<b>Možnosti využitia bunkovej terapie (dospelých, fetálnych kmeňových buniek) pre regeneráciu poškodeného nervového tkaniva pri rôznych závažných neurodegeneratívnych ochoreniach</b>

## Charakteristika výsledkov

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

V *in vivo* podmienkach sme overovali terapeutickú účinnosť transplantácie mezenchýmových kmeňových buniek po poranení nervového tkaniva. U potkanov s experimentálnym poranením miechy, ktorým sme transplantovali ľudské dospelé mezenchýmové kmeňové bunky došlo k výraznému vylepšeniu motorickej funkcie v priebehu 21 dní. Histologicky sme preukázali, že transplantované kmeňové bunky boli schopné prežívať v hostiteľskom tkanive potkana aj bez podania imunosupresívnej terapie, čo poukazuje na ich nízku imunogenitu. Systémovo podané bunky migrovali do miesta poškodenej miechy, kde pravdepodobne priaznivo ovplyvňovali endogénne regeneračné procesy. Tieto výsledky naznačujú možnosť využitia autológnej alebo alogénnej transplantácie dospelých mezenchýmových kmeňových buniek pri liečbe poranení CNS. Transplantácia miechových kmeňových buniek (hSSCs) prostredníctvom mnohopočetných intraspinalných injekcií do poškodenej miechy u potkana mala za následok zlepšenie motorickej funkcie, potlačenie spasticity a rigidity zadných končatín a obnovu motorických evokovaných potenciálov. Imunohistochemickou analýzou pomocou špecifických protilátok sme potvrdili prežívanie a výraznú dorzo-ventrálnu a rostrokaudálnu migráciu transplantovaných hSSCs po dobu 8-12 týždňov po transplantácii. V blízkosti prežívajúcich alfa-motoneurónov sme zaznamenali špecifické synaptické terminály (hSYN-IR), ktoré kolokalizovali s GAD65 a GABA imunoreaktivitou transplantovaných hSSCs. Naše výsledky poukazujú na možné terapeutické využitie dospelých ako aj primitívnejších neurálnych progenitorov u pacientov s ischemickým, eventuálne traumatickým poškodením miechy. Regeneračná medicína a bunková terapia predstavujú nový perspektívny smer modernej medicíny.

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

We have evaluated therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells for nerve tissue recovery. Seven days after SCI, rats received i.v. injection of hMSCs isolated from adult healthy donors. Our results showed gradual improvement of locomotor function in transplanted rats with statistically significant differences at 21 and 28 days. Immunocytochemical analysis using human nuclei (NUMA) and BrdU antibodies confirmed survival and migration of hMSCs into the injury site. Transplanted cells were found to infiltrate mainly into the ventrolateral white matter tracts, spreading also to adjacent segments located rostro-caudally to the injury epicenter. In double-stained preparations, hMSCs were found to differentiate into oligodendrocytes (APC), but not into cells expressing neuronal markers (NeuN). Our findings indicate that hMSCs may facilitate recovery from spinal cord injury by remyelinating spared white matter tracts and/or by enhancing axonal growth. In addition, low immunogenicity of hMSCs was confirmed by survival of donor cells without immunosuppressive treatment. Furthermore, by using a well-defined rat model of ischemic spastic paraplegia we demonstrated that spinal, region-specific grafting of neural stem cells leads to a progressive recovery of motor function and correlative improvement in motor evoke potentials over 2–3 months after grafting. The improvement in motor function was associated with long term survival of grafted neurons, neuronal differentiation and development of GABAergic phenotype in a sub-population of grafted cells. These data indicate that the use of adult stem cells as well as neural progenitors may be an effective therapy for patients suffering from spinal ischemia-induced paraplegia or traumatic spinal cord injury.

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

Podpis zodp. riešiteľa: .....

Dátum: .....

Podpis štatutárneho zástupcu: .....

Pečiatka: