

Záverečná karta projektu

Názov projektu

Evidenčné číslo projektu

APVV-0315-07**Celulárne a molekulárne aspekty farmakologickej regulácie prozápalovej aktivity neutrofilov**Zodpovedný riešiteľ **Prof. MUDr. Radomír Nosál, DrSc.**

Príjemca

Ústav experimentálnej farmakológie a toxikológie SAV

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

1. Ústav experimentálnej farmakológie a toxikológie SAV, Dúbravská cesta 9, 841 04 Bratislava
2. Chemický ústav SAV, Dúbravská cesta 9, 845 38 Bratislava
- 3.
- 4.
- 5.

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

1. Biofyzikální ústav AV ČR, v.v.i, Královopolská 135, Brno, Česká republika
2. Ústav organické chemie a biochemie AV, ČR, v.v.i, Flemingovo náměstí 2, Praha, Česká republika
- 3.

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

- 1.
- 2.
- 3.

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

1. PEREČKO T., JANČINOVÁ V., DRÁBIKOVÁ K., NOSÁL R., HARMATHA J. Antioxidative effect of derivatives of stilbene. Comparison of trans-resveratrol, pinosylvin and pterostilbene. Neuroendocrinology Letters 29, No.5, 2008, 802-805
2. DRÁBIKOVÁ K., PEREČKO T., NOSÁL R., BAUEROVÁ K., PONIŠT S., MIHALOVÁ D., KOGAN G., JANČINOVÁ V. Glucomannan reduces neutrophil free radical production in vitro and in rats with adjuvant arthritis. Pharmacological Research 59, 2009, 399-403

3. JANČINOVÁ V., PEREČKO T., NOSÁL' R., KOŠŤÁLOVÁ D., BAUEROVÁ K., DRÁBIKOVÁ K. Decreased activity of neutrophils in the presence of diferuloylmethane (curcumin) involves protein kinase C inhibition. *European Journal of Pharmacology* 612, 2009, 161-166
4. MAČIČKOVÁ T., PEČIVOVÁ J., DRÁBIKOVÁ K., BAUEROVÁ K., MIHÁLOVÁ D., HARMATHA J., NOSÁL' R. In vivo effect of pinosylvín and pterostilbene in the animal model of adjuvant arthritis. *Neuroendocrinology Letters* 31, Suppl.2, 2010, 91-95
5. NOSÁL' R., PEREČKO T., JANČINOVÁ V., DRÁBIKOVÁ K., HARMATHA J., SVITEKOVÁ K. Naturally appearing N-feruloylserotonin isomers suppress oxidative burst of human neutrophils at protein kinase C level. *Pharmacological Reports* 63, 3, 2011 – v tlači

Uplatnenie výsledkov projektu

Riešenie predloženého projektu prinieslo originálne poznatky o celulárnych a molekulárnych mechanizmoch regulácie aktivity neutrofilných leukocytov (neutrofilov) a posunulo hranice poznania v tejto problematike. Neutrofil, ako cieľ farmakologicko-terapeutického zásahu zatiaľ neboli komplexne študované. Napriek tomu, že sa významne podieľajú na poškodení tkanív pri takých závažných ochoreniach ako reumatoidná artritída, nádorové ochorenia, alergické prejavy alebo stavy spojené s ischemicko-reperúznym poškodením tkanív. Získali sa nové poznatky o účinkoch testovaných látok (rastlinných polyfenolov a ich syntetických derivátov, glukomananu, karboxymetylglukánu, ligandov histamínových H1- a H4-receptorov) na ľudské neutrofilie v podmienkach in vitro, ako aj v experimentálnom modeli adjuvantnej artritídy. Analýza vzťahu medzi fyzikálno-chemickými parametrami testovaných látok a ich účinnosťou budú východiskom pre návrh optimálnych farmakoforov; na získané výsledky nadväzuje riešenie ďalších štyroch nových projektov (APVV, COST, VEGA).

Vzhľadom na to, že väčšina výsledkov bola získaná na ľudských neutrofiloch a účinnosť testovaných látok bola overená in vivo v podmienkach experimentálneho zápalu, predpokladáme využitie poznatkov v klinickej praxi - pri aplikácii prírodných látok v podpornej terapii ochorení spojených s chronickým zápalom. Klasická liečba týchto stavov je dlhodobá a často spojená s početnými nežiaducimi účinkami. Jej doplnenie prírodnými látkami, schopnými redukovať toxické pôsobenie neutrofilov, by mohlo viesť k vyššej efektívnosti a umožniť redukcii dávok a tým aj toxicitu používaných liečiv. Výsledky získané pri riešení projektu slúžia ako podklad pre ďalšie predklinické a klinické štúdie so zameraním na ich využitie v medicínskej praxi.

CHARAKTERISTIKA VÝSLEDKOV

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

Najdôležitejšími výsledkami riešenia projektu je rozšírenie poznania v oblasti základného farmakologického výskumu a poskytnutie vedeckých informácií o účinkoch prírodných látok, syntetických derivátov, ako aj klinicky používaných liečiv na aktivitu neutrofilov. Dosiahnuté výsledky, dosiaľ publikované vo forme 41 publikácií a prezentácií na vedeckých konferenciách, možno zhrnúť nasledovne:

1. Prírodné polyfenoly a ich syntetické deriváty účinne ovplyvňujú činnosť neutrofilov zásahom na rôznych úrovniach – produkcia reaktívnych foriem kyslíka, uvoľnenie obsahu granúl, apoptóza, aktivácia a aktivita regulačných enzýmov (izoformy beta11 a delta proteín kinázy C, fosfolipáza D, kaspáza-3).
2. Z hľadiska schopnosti znižovať prozápalovú aktivitu neutrofilov sú najperspektívnejšími štruktúrami kurkumín, N-feruloylserotonín, arbutín, piceatannol, pinosylvín a kumarínový derivát SM-125. Tieto prírodné látky sú rovnako účinné resp. účinnejšie ako testované liečivá s protizápalovým a antioxidačným pôsobením. Pozorovaná schopnosť piceatannolu, kurkumínu, N-feruloylserotonínu a resveratrolu urýchľovať spontánnu apoptózu neutrofilov a súčasne znižovať produkciu oxidantov môže byť výhodná pri chronických zápalových ochoreniach, spojených s predĺženým prežívaním a zvýšenou aktivitou neutrofilov.
3. Arbutín, kurkumín, pinosylvín, imunoglukán a glukomanan účinkovali aj v podmienkach

experimentálneho zápalu. U artritických potkanov tieto látky upravovali zvýšenú aktivitu neutrofilov; v kombinovanej terapii pinosylvín zosilňoval účinok metotrexátu – liečiva používaného u pacientov s reumatoidnou artritídou.

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

The most important results of the present project are the extension of knowledge in basic pharmacological investigation and the presentation of scientific information about new effects of natural substances, synthetic derivatives and clinically used drugs on neutrophil activity. The obtained results, published so far in 41 papers and conference presentations, can be summarised as follows:

1. Natural polyphenols and their synthetic derivatives were found to inhibit neutrophil functions at different stages – formation of reactive oxygen species, liberation of granule contents, apoptosis, activation or activity of regulatory enzymes (beta II and delta isoforms of protein kinase C, phospholipase D, caspase-3).
2. Curcumin, N-feruloylserotonin, arbutin, piceatannol, pinosylvin and the coumarin derivative SM-125 have been evaluated as the most prospective compounds, in terms of their reducing effects on neutrophil pro-inflammatory activity. Efficacy of these natural substances was higher or comparable to the activity of the drugs tested, displaying anti-inflammatory and antioxidant effects. The observed ability of piceatannol, curcumin, N-feruloylserotonin and resveratrol to accelerate the spontaneous apoptosis of neutrophils, combined with reducing effect on oxidant production, may be beneficial in chronic inflammatory diseases - often associated with prolonged survival and increased activity of neutrophils.
3. Arbutin, curcumin, pinosylvin, Imunoglukán® and glucomannan were active also in experimental inflammation. These substances, applied to arthritic rats, suppressed increased neutrophil activity. Moreover, pinosylvin, administered as a complementary medicine, potentiated the effect of methotrexate - a drug widely used in the therapy of arthritic patients.

Svojím podpisom potvrdzujem, že údaje uvedené v záverečnej karte sú pravdivé a úplné a súhlasím s ich zverejnením.

Zodpovedný riešiteľ

Prof. MUDr. Radomír Nosál, DrSc.

V Bratislave 11. 07. 2011

Štatutárny zástupca príjemcu

Prof. MUDr. Radomír Nosál, DrSc.

V Bratislave 11. 07. 2011

.....
podpis zodpovedného riešiteľa

.....
podpis štatutárneho zástupcu príjemcu