



## Záverečná karta projektu

Názov projektu

Evidenčné číslo projektu

**-0052-10**

**Molekulárne princípy ovplyvnenia aktivity a apoptózy fagocytov. Príspevok k novej stratégii farmakologickej mdulácie zápalových proceso**

Zodpovedný riešiteľ **Prof.MUDr.Radomír Nosál', DrS**

Príjemca

### Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

1. Ústav experimentálnej farmakológie a toxikológie SAV, Bratislava
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

### Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

1. Ústav organickej chémie a biochémie , Akadémie vied Českej republiky, v.v.i, Praha
2. Biofyzikální ústav Akadémie vied Českej republiky, v.v.i, Brno
- 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., DRÁBIKOVÁ K., NOSÁL' R., HARMATHA J., JANČINOVÁ V. Pharmacological modulation of activated neutrophils by natural polyphenols. In Recent Research Developments in Pharmacology 2, eds. S.G.Pandalai, A.Gayathri, Research Signpost, Kerala, India, 2011\*, p.27-67, ISBN 978-81-308-0455-2, APVV-0052-10
2. BAUEROVÁ K., PONIŠT S., NOSÁL' R., STANČÍKOVÁ M., ROVENSKÝ J. Modern pharmacological approaches to therapies: Substances tested in animal models of rheumatoid arthritis. In Rheumatoid Arthritis – treatment, ed. A.B.Lemmey, In Tech, Rijeka, Croatia, 2011\*, p.233-268, ISBN 978-953-307-850-2
3. JANČINOVÁ V., PEREČKO T., NOSÁL' R., HARMATHA J., ŠMIDRKAL J., DRÁBIKOVÁ K.

The natural stilbenoid pinosylvin and activated neutrophils: effects on oxidative burst, protein kinase C, apoptosis and efficiency in adjuvant arthritis. *Acta Pharmacologica Sinica* 33, 10, 2012, 1285-1292

4. DRÁBIKOVÁ K, PEREČKO T., NOSÁL R., HARMATHA J., ŠMIDRKAL J., JANČINOVÁ V. Study of possible mechanisms involved in the inhibitory effects of coumarin derivatives on neutrophil activity. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* Vol. 2013, 10 pages, Article ID 136570, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/136570>

5. NOSÁL R, DRÁBIKOVÁ K, JANČINOVÁ V, PEREČKO T, AMBROŽOVÁ G, ČÍŽ M, LOJEK A, PEKAROVÁ M, ŠMIDRKAL J, HARMATHA J. On the molecular pharmacology of resveratrol on oxidative burst inhibition in professional phagocytes. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:706269. doi: 10.1155/2014/706269 . Epub 2014 Jan 28

## Uplatnenie výsledkov projektu

## CHARAKTERISTIKA VÝSLEDKOV

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

Syntetizovali a fyzikálno-chemicky sa charakterizovali deriváty prírodných polyfenolov (N-feruloylsérotonín=N-f-5HT, piceatanol, deriváty kurkumínu). Charakterizovali sa účinky sledovaných polyfenolov na oxidatívne vzplanutie plnej ľudskej krvi a izolovaných neutrofilných leukocytov po receptorovej (fMLP, opsonizovaný zymosan) a nereceptorovej (Ca ionofor A23187, PMA) stimulácii na extracelulárnej a intracelulárnej úrovni meranú luminoformi zosilnenou chemiluminiscenciou. Inhibičný účinok sledovaných látok (polyfenoly, syntetické deriváty kumarínu, antagonisty histamínových H1 a H3/H4 receptorov, hydroxychlorochín) je spojený s inhibíciou aktivovaných izoforiem fosforylácie proteínkinázy C, hlavne jej izoforiem  $\alpha$  a  $\beta$ II, podieľajúcich sa na regulácii aktivácie NADPH oxidázy a tvorbe oxidantov v neutrofiloch, ďalej s externalizáciou fosfatidylserínu, aktivitou kaspázy-3, zmenou integrity buniek a liberáciou ATP v ľudských neutrofiloch ako aj zásahom do metabolizmu oxidu dusnatého v bunkových líniách makrofágov RAW 264.7. (zniženie produkcie reaktívnych foriem dusíka inhibíciou exprese iNOS). Porovnal sa účinok H1 a H3/H4 antihistaminík na oxidatívne vzplanutie neutrofilov. U látok, ktoré znižovali koncentráciu oxidantov v bezbunkovom systéme, predpokladáme elimináciu oxidantov prostredníctvom antioxidantnej aktivity látok. Na modeli adjuvantnej artritídy potkanov sa zistil liečebný účinok N-f-5HT, pterostilbénu a hydroxychlorochínu a potencovanie protizápalového pôsobenia metotrexátu. V pilotnej štúdii sa overili základné funkcie profesionálnych krvných fagocytov a hladiny prozápalových cytokínov u reumatoidných pacientov liečených protilátkami proti tumor necrosis factor alpha.

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

Derivates of natural polyphenols (N-feruloyserotonin=N-f-5HT, piceatanol, coumarine derivatives) were synthesised and characterised physico-chemically. Effects of tested polyphenols were tested on oxidative burst of human whole blood and isolated neutrophils at extra- and intracellular level stimulated at receptor (fMLP, opsonized zymosan) and nonreceptor sites (Ca-ionophore A23187, PMA) as measured by luminophore enhanced chemiluminescence. Inhibitory effect of investigated compounds (polyphenols, hydroxychloroquine) resulted from the inhibition of phosphorylation of isoforms  $\alpha$  and  $\beta$ II of activated protein kinase C, subsequently NADPH-oxidase, from externalisation of phosphatidylserine, activation of caspase-3 and liberation of ATP in neutrophils as well as from the interaction with metabolism of nitric oxide in macrophages RAW 264.7, resulting from a decrease of iNOS expression. The effect of antihistamines H1 and H3/H4 was compared on oxidative burst of professional phagocytes (whole blood, isolated neutrophils) in vitro. It is suggested from results in cell-free systems that elimination of oxidants is due to the antioxidative properties of compounds

tested. Therapeutic effect of N-f-5HT, pterostilbene and hydroxychloroquine was tested on the model of rat adjuvant arthritis decreasing both, clinical signs and immunobiochemical parameters in comparison with methotrexate. In a pilot study the essential functions of professional blood phagocytes and plasmic levels of proinflammatory cytokines were verified in patients treated with antagonists of tumor necrosis factor alpha.

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 20.11.2014

**Štatutárny zástupca príjemcu**

RNDr.Michal Dubovický, PhD

V Bratislave 20.11.2014

.....  
podpis zodpovedného riešiteľa

.....  
podpis štatutárneho zástupcu príjemcu