

## Záverečná karta projektu

Názov projektu Evidenčné číslo projektu **APVV-0205-11**

**Vplyv dlhodobej stimulácie AT2 receptorov na kardiovaskulárny systém: Vplyv na remodeláciu a jej mechanizmy**

Zodpovedný riešiteľ **Ľudovít Paulis**  
Príjemca **Lekárska fakulta UK**

### Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

1. Ústav patologickej fyziológie, Lekárska fakulta UK
2. NA
3. NA
4. NA
5. NA

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

1. Center for Cardiovascular Research, Charité Berlin, Nemecko
2. Cardiovascular Research Institute in Maastricht (CARIM), Holandsko
3. Department of Cardiovascular and Renal Research, University of Southern Denmark, Odense, Dánsko

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

1. NA
2. NA
3. NA

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

1. Paulis L, Foulquier S, Namsolleck P, Recarti C, Steckelings UM, Unger T. Combined Angiotensin Receptor Modulation in the Management of Cardio-Metabolic Disorders. *Drugs* 76(1):1-12, 2016.
2. Paulis L, Rajkovicova R, Simko F. New developments in the pharmacological treatment of hypertension: dead-end or a glimmer at the horizon? *Curr Hypertens Rep* 17(6):557, 2015.
3. Hrenák J, Arendášová K, Rajkovičová R, Aziriová S, Repová K, Krajčírovičová K, Celec P, Kamodyová N, Bárta A, Adamcová M, Paulis L, Simko F. Protective effect of captopril, olmesartan, melatonin and compound 21 on doxorubicin-induced nephrotoxicity in rats.

4. Paulis L, Becker STR, Lucht K, Schwengel K, Slavic S, Kaschina E, Dahlöf B, Baulmann J, Unger T, Steckelings UM. The AT2 receptor and vascular remodeling. J Hypertens 30(eSuppl 1):e109, 2012

5. Paulis L, Becker ST, Schmerler P, Slavic S, Kaschina E, Dahloef B, Baulmann J, Unger Th, Steckelings M. The effects of compound 21 on L-NAME-induced hypertension in rats. eAbstracts World Congress of Cardiology, Melbourne, Australia, PM258, May 2014.

### **Uplatnenie výsledkov projektu**

Teoretický rozmer uplatnenia výsledkov spočíva v identifikácii vplyvu pôsobenia stimulácie AT2 receptorov na remodeláciu ciev ako aj s týmto vplyvom súvisiace signálne cesty. Ďalej výsledky ukazujú spätnoväzobné ovplyvnenie RAS vplyvom stimulácie AT2 samotnej a v kombinácii s inými intervenciami v RAS, ktoré nebolo doteraz známe.

Aplikovaný rozmer uplatnenia výsledkov spočíva v identifikácii klinicky zaujímavých protektívnych účinkov AT2 stimulácie, ktoré sú aditívne k teraz dostupnej liečbe. Navyiac identifikujeme skupiny pacientov, kde je pre takýto účinok najväčšia požiadavka a zároveň aj vysoký predpoklad úspešnosti. Tieto výsledky preto nájdu aplikáciu v dizajne ďalšieho klinického programu nepeptidového špecifického agonistu AT2 receptora, compound 21 (v súčasnosti vo fáze I). Výsledky tak môžu ovplyvniť voľbu indikačných okruhov a populácií ďalšieho klinického skúšania tejto molekuly

### **CHARAKTERISTIKA VÝSLEDKOV**

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

Sledovali sme protektívne účinky stimulácie AT2 receptora jeho špecifickým nepeptidovým agonistom, compound 21 (C21). Ukázali sme, že na modeli artériovej hypertenzie navodenej podávaním inhibítora NO-syntázy stimulácia AT2 receptorov redukovala artériovú tuhosť bez ovplyvnenia krvného tlaku a nezávisle od dráhy NO. Tento efekt bol čiastočne aditívny k vplyvu blokády AT1 receptora. Podobné výsledky boli pozorované na modeli spontánne hypertenzných potkanov iným ako aj našim laboratóriom. Ďalej sme ukázali, že vaskuloprotektívny efekt stimulácie AT2 receptora sa spája s redukciou množstva kolagénu v aorte a so zmenami aktivity metaloproteináz, poklesom apoptózy a protizápalovým pôsobením. Ďalej sme naznačili nefroprotektívny potenciál C21 na modeli antracyklínovej nefrotoxicity a možnú kardioprotekciu u autoimunitnej myokarditídy u potkana. Významným zistením je, že pridanie stimulácie AT2 receptora k blokáde RAS (AT1 antagonist/ACE inhibítor/inhibítor renínu) priaznivo ovplyvňuje pomer protektívnych vs. maladaptívnych komponentov RAS. Týmto, spolu s absenciou hypotenzívneho účinku sa táto duálna intervencia v RAS odlišuje od doterajších pokusov o duálnu blokádu RAS, ktorej nevhodnosť sa preukázala vo veľkých klinických štúdiách. Intervencia založená na blokáde maladaptívneho RAS a súčasnej stimulácii protektívneho RAS predstavuje novú paradigmu. Táto je vhodná v situáciách, keď sa vyžaduje dodatočná kardio/vaskulo-protektívna avšak ďalšie znižovanie krvného tlaku nie je potrebné alebo je dokonca nežiadúce. Výsledky tak vytvárajú rámec pre sledovanie klinického účinku C21 (teraz vo fáze I) v kombinácii s blokádou AT1 receptora napr. u starších pacientov so zvýšenou tuhosťou ciev a nízkymi diastolickými tlakmi alebo u pacientov s poškodením funkcie obličiek.

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

We have investigated the protective effects of AT2 receptor stimulation by its non-peptide specific agonist, compound 21 (C21). In the model of NO-synthase inhibitor, L-NAME, - induced arterial hypertension, the stimulation of AT2 receptor reduced arterial stiffness, without affecting blood pressure and independently on NO pathway. This effect was partly additive to the effects of AT1 receptor blockade. Similar results were observed in

spontaneously hypertensive rats by our laboratory and others. Moreover, we have shown that the vasculoprotective effect of AT2 receptor stimulation is associated with aortic collagen content reduction and with the modulation of matrix metalloproteinase activities, reduction of apoptosis and antiinflammatory action. In addition we show nephroprotective potential of C21 in the model of anthracycline-induced nephrotoxicity and possible cardioprotective effects in autoimmune myocarditis in rats. Importantly, we have shown that the add-on of AT2 receptor stimulation to RAS blockade (AT1 receptor blockade/ACE inhibition/renin inhibition) beneficially affects the ratio of protective vs. deleterious RAS components. This feature distinguishes such dual RAS intervention from previous attempts for dual RAS blockade, which have failed in large clinical trials. An intervention based on deleterious RAS blockade simultaneously with protective RAS stimulation provides a new paradigm. We hypothesize that such paradigm is suitable in situations in which additional cardioprotection is sought, yet further blood pressure reduction is not necessary or is even undesired. Our results form the frame for further clinical investigation of C21 (currently Ph I) in combination with AT1 receptor blockade e.g. in elderly patients with stiffened arteries and low diastolic blood pressure values or in renally impaired patients.

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

**Zodpovedný riešiteľ**

Ľudovít Paulis

V Bratislave 30. 01. 2016

**Štatutárny zástupca príjemcu**

Prof. MUDr. Juraj Šteňo, DrSc.

V Bratislave 30. 01. 2016

.....  
podpis zodpovedného riešiteľa

.....  
podpis štatutárneho zástupcu príjemcu