



Záverečná karta projektu

Názov projektu

Evidenčné číslo projektu

APVV-0348-12

Štúdium regulácie radikálovej a bunkovej signalizácie v hypertenzii a vplyv nových terapií na túto signalizáciu.

Zodpovedný riešiteľ **RNDr. Miroslav Barančík, DrSc.**

Príjemca **Ústav pre výskum srdca SAV**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

1. Ústav pre výskum srdca SAV
2. Ústav normálnej a patologickej fyziológie SAV
3. Chemický ústav SAV
- 4.
- 5.

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

1. Center for Translational Research in Biomedical Science, Kaohsiung Chang Gang Memorial Hospital, Kaohsiung, Taiwan
2. University of Catania, Taliansko
3. Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Nemecko

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. I. Dovinová, M. Barančík, M. Majzúnová, Š. Zórad, L. Gajdošechová, L. Grešová, S. Čačányiová, F. Kristek, P. Bališ, YHJ Chan. Effects of PPAR γ agonist pioglitazone on redox-sensitive cellular signaling in young spontaneously hypertensive rats. PPAR Research, 2013, vol. 2013, p. 1-11. (2.685 - IF2012).
2. M. Barteková, P. Šimončíková, M. Fogarassyová, M. Ivanová, Ľ. Okruhlicová, N. Tribulová, I. Dovinová, M. Barančík. Quercetin Improves Postischemic Recovery of Heart Function in Doxorubicin-Treated Rats and Prevents Doxorubicin-Induced Matrix Metalloproteinase-2 Activation and Apoptosis Induction. International Journal of Molecular Sciences 2015, 16(4): 8168-8185. (2.862 - IF2014).

3. T. Beňová, V. Knezl, C. Viczenczová, B. Bačová, J. Radošinská, N. Tribulová. Acute anti-fibrillating and defibrillating potential of atorvastatin, melatonin, eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid demonstrated in isolated heart model. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 2015, 66(1): 83-89. (2.386 - IF2014).
4. Barančík M, Grešová L, Barteková M, Dovinová I. Nrf2 as a key player of redox regulation in cardiovascular diseases. *Physiol Res*. 65 Suppl 1, 2016, S1-S10. (1.618 - IF2015).
5. M. Majzúnová, Z. Pakanová, P. Kvasnička, P. Bališ, S. Čačányiová, I. Dovinová I. Age-dependent redox status in the brain stem of NO-deficient hypertensive rats. *Journal of Biomedical Sciences*, 2017, 11; 24(1), 72. (2.799 – IF 2016)

Uplatnenie výsledkov projektu

Rozvoj hypertenzie je multifaktoriálnym procesom. Existuje viacero regulačných systémov, ktoré sú zahrnuté v patogenéze rozvoja hypertenzie, ako je sympatikový neuronálny systém, renín-angiotenzínový systém, voľné radikály. Tvorba reaktívnych foriem kyslíka (RFK) a oxidu dusnatého (NO) sú dôležité faktory, ktoré sa podieľajú na regulácii procesov počas hypertenzie. Redoxne-citlivá bunková signalizácia sa ukazuje ako významný fenomén pri udržiavaní normálnej homeostázy buniek. Jej rozpoznávanie, ako aj pochopenie aberentnej bunkovej signalizácie, môže usmerniť a posilniť budúce stratégie terapie hypertenzie a kardiovaskulárnych ochorení. Oxidačným stresom, ktorý je sprostredkovaný účinkom reaktívnych foriem kyslíka a dusíka je výrazne regulovaná aj expresia antioxidantného obranného systému, ktorého dôležitou súčasťou sú antioxidantné enzýmy, ako je superoxid-dismutáza (SOD).

Výsledky projektu poukazujú na možnosti pozitívneho ovplyvňovania hypertenzie s terapiou využívajúcou agonistov PPAR-gama (pioglidazón), ako aj látky patriace medzi flavonoidy (kvercetín), a to prostredníctvom zmien v antioxidantnom obrannom systéme bunky so zmenami v aktivácii vnútrobunkovej a medzibunkovej signalizácie.

Výsledky projektu majú uplatnenie pri hľadaní možností prevencie rozvoja hypertenzie, ako aj znižovania negatívnych dopadov hypertenzie na kardiovaskulárny systém a celý organizmus. Umožňujú tiež obrátiť pozornosť na ciele ovplyvňovanie špecifických regulačných proteínov, ktoré boli identifikované pri skúmaní účinkov terapií v rámci projektu.

Významným výsledkom, s potenciálnym využitím v praxi, je zistenie pozitívnych účinkov polyfenolu kvercetínu na negatívne zmeny vyvolané dlhodobým podávaním doxorubicínu, antracyklínu využívaného v liečbe nádorových ochorení. Zistili sme kvercetín zmiernoval alebo zamedzoval negatívne dôsledky podávania doxorubicínu. Navyše, kvercetín zvyšoval odolnosť srdca voči ischemicko-reperfúznemu poškodeniu. Výsledky otvárajú možnosť využitia podávania kvercetínu v prevencii negatívnych kardiovaskulárnych účinkov doxorubicínu.

Z výsledkov projektu majú potenciálne významné uplatnenie zistené zmeny v medzibunkovej komunikácii (sprostredkované konexínom-43) a v extracelulárnej matrix počas hypertenzie a pri kardiovaskulárnych ochoreniach. Abnormality v expresii, fosforylácii alebo topológii srdcového konexínu-43 sú spojené nielen s rozvojom hypertenzie, ale zároveň zvyšujú riziko vzniku závažných arytmií a subcelulárne zmeny poukazujú na poškodenie integrity medzibunkových spojení v kardiomyocytoch. Výsledky poukazujú na dôležitosť protekcie konexínových kanálov pri ochrane srdca a aplikácia farmakologických a nefarmakologických látok, ktoré zmiernujú abnormality srdcového konexínu-43 mala za následok významne zníženie výskytu fatálnych arytmií.

CHARAKTERISTIKA VÝSLEDKOV

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

Pri realizácii cieľov projektu bol sledovaný vplyv terapie s využitím agonistov PPAR-gama na ovplyvňovanie hypertenzie, antioxidantnú odpoveď a mechanizmy bunkovej signalizácie. Výsledky ukázali, že po podávaní pioglidazónu (PIO) dochádza k najvýraznejším zmenám v tlaku krvi (TK) u mladých spontánne hypertenzných potkanov (SHR). Účinky PIO na znižovanie (spomaľovanie) nárastu TK u mladých SHR sú spojené s ovplyvňovaním: i)

enzýmov zahrnutých v regulácii hladín radikálov a redoxnej signalizácii (SOD, NADPH-oxidáza), ii) renín-angiotenzínového systému a iii) vnútrobunkových signalizačných dráh (Akt, Nrf2, NOS). PIO nemal vplyv na zmeny v tlaku krvi u dospelých SHR. Výsledky ukázali, že používané terapie s PIO u SHR, resp. u experimentálnych hypertenzných modelov spúšťaných podávaním inhibítorov produkcie oxidu dusnatého (L-NAME) vedú k rozdielnej aktivácii antioxidantnej odpovede, a to aj v závislosti od sledovaných orgánov (srdce, oblička, mozgový kmeň). Chronický stres vyvolaný podávaním doxorubicínu (DOX), mal za následok významný nárast TK, čo bolo spojené s inhibíciou aktivity SOD, stimuláciou apoptózy a aktiváciou matrixových metaloproteináz. Podávanie flavonoidu kvercetínu (QCT) malo preventívne účinky voči negatívnym vplyvom DOX na rozvoj hypertenzie, indukciu apoptózy a zvyšovalo taktiež odolnosť srdca voči ischemicko-reperfúznemu poškodeniu. Tieto pozitívne účinky QCT boli spojené s aktiváciou signálnej dráhy Akt kinázy a moduláciou proteínu medzibunkových kanálov konexínu 43 (Cx43). Bolo zistené, že zvýšenie hladín Cx43 v dôsledku adaptácie srdca na patofyziologický stav alebo pri aplikácii terapie s kardioprotektívnymi látkami, je taktiež spojené s redukciami výskytu fatálnych arytmií.

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

By realization of the objectives of project, the influence of therapy with PPAR-gamma agonists was investigated. Determined were the effects of therapy on hypertension, antioxidant response, and mechanisms of cellular signaling. Results showed that application of PIO significantly modulated the changes in blood pressure (BP) in young spontaneously hypertensive rats (SHR). The effects of PIO on lowering of BP rise in young SHR are associated with a modulation of i) enzymes involved in regulation of radicals levels and redox signaling (SOD, NADPH-oxidase), ii) renin-angiotensin system, and iii) intracellular signaling pathways (Akt, Nrf, NOS). Therapy with PIO did not influence changes in BP in adult SHR. Results showed that therapies with PIO applied in SHR or experimental models of hypertension induced by application of inhibitors of nitric oxide production (L-NAME) led to different activation of antioxidant response. The differences occur also in different organs (heart, kidney, brainstem). Chronic stress induced by doxorubicin (DOX) application resulted in significant BP increase, inhibition of SOD, stimulation of apoptosis, and activation of matrix metalloproteinases. Administration of flavonoid quercetin (QCT) had preventive effects against negative effects of DOX on hypertension development, apoptosis, and positively influenced also myocardial response against ischemia-reperfusion injury. Positive effects of QCT were associated with Akt kinase signaling activation and modulation of gap junction protein connexin-43 (Cx43). It has been found that increased Cx43 levels after heart adaptation to pathophysiological state or application of therapy with cardioprotective substances is associated also with a reduction of occurrence of malignant arrhythmias.

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

Zodpovedný riešiteľ

RNDr. Miroslav Barančík, DrSc.

V Bratislave 30. 10. 2017

Štatutárny zástupca príjemcu

RNDr. Miroslav Barančík, DrSc.

V Bratislave 30. 10. 2017

.....
podpis zodpovedného riešiteľa

.....
podpis štatutárneho zástupcu príjemcu