

Záverečná karta projektu

Názov projektu Evidenčné číslo projektu **APVV-0742-10**

Účinok aliskirénu viazaného na nanonosiče pri experimentálnej hypertenzii

Zodpovedný riešiteľ **RNDr. Oľga Pecháňová, DrSc.**

Príjemca **Ústav normálnej a patologickej fyziológie SAV**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

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

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

1. Lekárska fakulta Univerzity v Kragujevaci, Srbsko
2. Ústav fyzikálnej chémie a molekulovej biochémie Univerzity v Buenos Aires, Argentína
- 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. ANTAL, Iryna - KUBOVCIKOVA, Martina - ZAVISOVA, Vlasta - KONERACKA, Martina - PECHANOVA, Olga - BARTA, Andrej - CEBOVA, Martina - ANTAL, Vitaliy - DIKO, Pavel - ZDURIENCIKOVA, Martina - PUDLAK, Michal - KOPCANSKY, Peter. Magnetic poly(D,L-lactide) nanoparticles loaded with aliskiren: A promising tool for hypertension treatment. In JOURNAL OF MAGNETISM AND MAGNETIC MATERIALS. November, 2014, Prijaté do tlače.
2. PECHÁŇOVÁ, Oľga - VARGA, Z.V. - CEBOVÁ, Martina - GIRICZ, Z. - PACHER, P. - FERDINANDY, Peter. Cardiac NO signalling in the metabolic syndrome. In British Journal of Pharmacology, 2014, doi:10.1111/bph.12960, 19 p. (4.990 - IF2013). ISSN 0007-1188. Dostupné na internete: <www.brjpharmacol.org>.

3. PECHÁŇOVÁ, Oľga - CEBOVÁ, Martina - VRANKOVÁ, Stanislava - KLIMENTOVÁ, Jana - BARTA, Andrej - MATÚŠKOVÁ, Zuzana - REHÁKOVÁ, Radoslava - KOVÁCSOVÁ, Mária - ZÁVIŠOVÁ, Vlasta - KONERACKÁ, Martina - KOPČANSKÝ, Peter. Nitric oxide and inhibition of renin-angiotensin-aldosterone system: focussed on aliskiren. In Proceedings of the Joint Meeting of the 8th International Symposium Nitric Oxide: From Basic Regulations to Lifestyle-Related Diseases and the 2nd Genetic and Environmental Factors in Hypertension : Vrsar, Croatia, September 15-19, 2014. - Bratislava : Institute of Normal and Pathological Physiology, Slovak Academy of Sciences, 2014, p. 64-69. ISBN 978-80-971699-0-9.
4. Nitric Oxide: Antioxidant and Aliskiren Treatment (Eds. Pechanova O. and Cebova M.), Bratislava, ÚNPF SAV, 2014
5. ZAVISOVA, Vlasta - KONERACKA, Martina - KOVAC, Jozef - KUBOVCIKOVA, Martina - ANTAL, Iryna - KOPCANSKY, Peter - BEDNARIKOVA, Monika – MUCKOVA, Marta. The cytotoxicity of iron oxide nanoparticles with different modifications evaluated in vitro. In JOURNAL OF MAGNETISM AND MAGNETIC MATERIALS. Prijaté do tlače.

Uplatnenie výsledkov projektu

Výsledky projektu môžu byť podkladom pre klinické experimenty s následným výstupom do klinickej praxe.

CHARAKTERISTIKA VÝSLEDKOV

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

Aliskirén patrí medzi najnovšie antihypertenzíva. Pôsobí prostredníctvom inhibície renínu - prvého kroku v renín-angiotenzínovom systéme. Klinické využitie aliskirénu je však obmedzené jeho nízkou biodostupnosťou. Cieľom našej práce bolo preto zistiť vplyv aliskirénu viazaného na nanočastice - s postupným uvoľňovaním na krvný tlak (TK), aktivitu NOS, expresiu eNOS, nNOS a renínových receptorov, ako aj na oxidačné poškodenie srdca, aorty a obličiek. Analyzovali sme tiež štrukturálne zmeny tkanív. 12 týždňoví samci SHR boli rozdelení do kontrolnej skupiny, skupiny, ktorej sa podával práškový aliskiren (25 mg /kg/deň), skupín, ktorým sa podával na nanočastice, alebo magnetické nanočastice viazaný aliskiren (25 mg/ kg/deň) a skupinu, ktorej boli podávané len samotné nanočastice po dobu 3 týždňov. Na konci experimentu TK v skupine, ktorej bol podávaný práškový aliskirén signifikantne klesol ($178,7 \pm 1,8$ mmHg) v porovnaní s kontrolami SHR ($203,4 \pm 4,3$ mmHg). Aliskirén viazaný na nanočastice znížil TK ešte výraznejšie ($153,8 \pm 3,9$ mm Hg) a porovnateľne so skupinou, ktorá dostávala aliskirén viazaný na magnetické nanočastice. Samotné nanočastice neovplyvnili TK. Iba aliskirén viazaný na nanočastice zvýšil aktivitu NOS, napriek poklesu expresie eNOS. Aliskirén viazaný na nanočastice čiastočne chránil tkanivá pred oxidačným poškodením a nemal vplyv na expresiu receptora renínu. Okrem toho znížil obsah kolagénu a hrubnutie aorty, ale neovplyvnil štrukturálne parametre srdca. Samotné polymérne nanočastice zvýšili obsah kolagénu a elastínu v aorte. Záverom konštatujeme, že aliskiren viazaný na nanočastice je sľubnou látkou pre liečbu hypertenzie a ochranu ciev, avšak kvalitatívne nové polymérne nanočastice sú potrebné pre lepšiu ochranu tkaniva.

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

Aliskiren is the most recent antihypertensive agent that acts by inhibition of renin, the first step in renin-angiotensin-system. Clinical use of aliskiren is limited, however, by short lifetime of this drug. Therefore, the aim of our study was to determine the effect of nanoparticle-loaded aliskiren, with gradually realized drug, on blood pressure (BP), NOS activity, eNOS, nNOS and renin receptor protein expressions and oxidative damage in the heart, aorta and kidney. Structural alterations of the tissues were analyzed as well. 12-week-old male SHRs were divided into the untreated group, group treated with powdered aliskiren (25mg/kg/day), groups treated with nanoparticle-loaded or magnetic nanoparticle loaded aliskiren (25mg/kg/day) and

group treated with nanoparticles only for 3 weeks by gavage. At the end of experiment, BP in powdered aliskiren group was significantly lower ($178,7 \pm 1,8$ mmHg) than in the controls ($203,4 \pm 4,3$ mmHg). Nanoparticle-loaded aliskiren decreased BP even more significantly ($153,8 \pm 3,9$ mmHg), that was comparable to magnetic nanoparticle-loaded aliskiren effect. Just nanoparticles did not affect BP. Only nanoparticle-loaded aliskiren increased the activity of NOS despite decreasing effect on eNOS expression. It protected partially tissues against oxidative damage and had no effect on renin receptor expression. Moreover, it was able to decrease collagen content and thickening of the aorta, while it had no significant effect on the structural parameters in the heart. Polymeric nanoparticles, however, increased collagen and elastin contents of the aorta. In conclusion, nanoparticle-loaded aliskiren seems to be promising drug for hypertension treatment and vessels protection, qualitative more suitable polymeric nanoparticles, however, are needed for better tissue protection.

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

Zodpovedný riešiteľ

RNDr. Oľga Pecháňová, DrSc.

V Bratislave 28.11.2014

Štatutárny zástupca príjemcu

RNDr. Oľga Pecháňová, DrSc.

V Bratislave 28.11.2014

.....
podpis zodpovedného riešiteľa

.....
podpis štatutárneho zástupcu príjemcu