



Záverečná karta projektu

Názov projektu

Evidenčné číslo projektu

APVV-0887-11

Molekulárne aspekty liekmi indukovaného zlyhania srdca a ventrikulárných arytmií

Zodpovedný riešiteľ **doc. PharmDr. Ján Klimas, PhD.**

Príjemca **prof. RNDr. Karol Mičieta, PhD., rektor**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

1. Farmaceutická fakulta UK v Bratislave
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

- 1.
- 2.
- 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. Kučerová, Dana (9%) - Dóka, Gabriel [UKOFAFTd] (9%) - Kružliak, Peter (9%) - Turčeková, Katarína [UKOFAFT] (8%) - Kmecová, Jana (8%) - Brnoliaková, Zuzana (8%) - Kyselovič, Ján [UKOFAFT] (8%) - Kirchhefer, Uwe (8%) - Müller, Frank U. (8%) - Křenek, Peter, ml. [UKOFAFT] (8%) - Bokník, Peter (8%) - Klimas, Ján [UKOFAFT] (9%): Unbalanced upregulation of ryanodine receptor 2 plays a particular role in early development of daunorubicin cardiomyopathy. In: American Journal of Translational Research. - Vol. 7, No. 7 (2015), s. 1280-1294. Indikátor časopisu: IF (JCR) [2014-3,402]
2. Mátuš, Marek [UKOFAFT] (8%) - Kučerová, Dana (8%) - Kružliak, Peter (8%) - Adameová, Adriana [UKOFAFT] (8%) - Dóka, Gabriel [UKOFAFTd] (8%) - Turčeková, Katarína (8%) - Kmecová, Jana (8%) - Kyselovič, Ján [UKOFAFT] (7%) - Křenek, Peter, ml. [UKOFAFT] (8%) - Kirchhefer, Uwe (7%) - Mueller, Frank U. (7%) - Bokník, Peter (7%) - Klimas, Ján

[UKOFAFT] (8%): Upregulation of SERCA2a following short-term ACE inhibition (by enalaprilat) alters contractile performance and arrhythmogenicity of healthy myocardium in rat. In: Molecular and Cellular Biochemistry. - Vol. 403, No. 1-2 (2015), s. 199-208. Indikátor časopisu: IF (JCR) [2014-2,393]

3. Kráľová, Eva [UKOFAFT] (12%) - Dóka, Gabriel [UKOFAFTd] (11%) - Piváčková, Lenka [UKOFAFTd] (11%) - Šranková, Jasna [UKOFAFTd] (11%) - Kuracinová, Kristína [UKOLFUPA] (11%) - Janega, Pavol [UKOLFUPA] (11%) - Babál, Pavel [UKOLFUPA] (11%) - Klimas, Ján [UKOFAFT] (11%) - Křenek, Peter, ml. [UKOFAFT] (11%): L-arginine attenuates cardiac dysfunction, but further down-regulates alpha-myosin heavy chain expression in isoproterenol-induced cardiomyopathy. In: Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. - Vol. 117, No. 4 (2015), s. 251-260. Indikátor časopisu: IF (JCR) [2014-2,377]

4. Černecká, Hana (10%) - Ochodnická-Mackovičová, Katarína (10%) - Kučerová, Dana (10%) - Kmecová, Jana (10%) - Nemčeková, Viera [UKOEXAFd] (10%) - Dóka, Gabriel [UKOFAFTd] (10%) - Kyselovič, Ján [UKOFAFT] (10%) - Křenek, Peter, ml. [UKOFAFT] (10%) - Ochodnický, Peter (10%) - Klimas, Ján [UKOFAFT] (10%): Enalaprilat increases PPAR beta/delta expression, without influence on PPAR alpha and PPAR gamma, and modulate cardiac function in sub-acute model of daunorubicin-induced cardiomyopathy. In: European Journal of Pharmacology. - Vol. 714, No. 1-3 (2013), s. 472-477. Indikátor časopisu: IF (JCR) 2013=2,684 [2013-2,684]

5. Klimas, Ján [UKOFAFT] (100%) : Potential target molecules in diabetic cardiomyopathy: hepatocyte growth factor (HGF) and Ryanodine receptor 2 (RyR2), In: Eds.: Milei, J., Ambrosio, G. : Cardiomyopathies. - Rijeka : InTech, 2013. - S. 243-263 [1,66 AH]. - ISBN 978-953-51-1103-0

Uplatnenie výsledkov projektu

Pri vysvetľovaní nežiaducich výsledkov antracyklínov v klinickej, ale aj experimentálnej onkológii, prevláda hypotéza, že príčinou kardiotoxicity týchto liečiv je oxidačný stres a nedostatočná antioxidantná kapacita myokardiálneho svalu. V tomto projekte sme priniesli výsledok, ktorý poukazuje na dôležitosť dysregulácie vápnika v patomechanizme rozvoja kardiotoxicity. Je zaujímavé, že aj doteraz jediná v klinickej praxi úspešne používaná kardioprotektívna látka, dexrazoxan má kalcium-chelatačné účinky, hoci mechanizmus jeho kardioprotektívneho pôsobenia sa vysvetľuje antioxidantnými vlastnosťami. Naše výsledky zdôrazňujú potrebu prevencie vápnikovej dysregulácie, predovšetkým vápnikového preťaženia v srdci počas terapie antracyklínmi, ako najslubnejší koncept v kardioprotekcii pred antracyklínovým poškodením. Riešením projektu sme prispeli k otvoreniu možnosti dizajnovania a výskumu nových perspektívnych liečiv zameraných na redukciu vápnikového preťaženia v podmienkach antracyklínovej kardiotoxicity.

CHARAKTERISTIKA VÝSLEDKOV

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

Aj keď mechanizmus antracyklínmi indukovanej kardiotoxicity je pravdepodobne komplexný, priama modulácia bunkového obehu vápnika zdôrazňuje dôležitosť tohto komponentu pre úvodné štádiá rozvoja antracyklínmi indukovaného poškodenia srdcového svalu. Keďže antracyklíny sú schopné farmakologicky priamo aj nepriamo modulovať funkciu RyR2, v projekte sme predpokladali, že srdcové tkanivo odpovedá na opakované ovplyvnenie bezprostrednou zmenou expresie tohto kanálu. Táto hypotéza sa potvrdila, keďže sme zaznamenali dvojnásobný nárast srdcovej expresie RyR2, ktorá sprevádzala abnormálnu funkciu izolovaných kardiomyocytov, súčasne s in situ srdcovou dysfunkciou v modeli subakútnej daunorubicinovej kardiomyopatie. Zaujímavým nálezom bolo, že upregulácia RyR2 nebola sprevádzaná zmenami v expresii ostatných kalcium regulujúcich proteínov (a prekvapujúco ani významnými zmenami biomarkerov oxidačného stresu). Toto naznačuje, že RyR2 je kľúčovým hráčom v skorom rozvoji antracyklínovej kardiomyopatie. Okrem toho,

najnovší vývoj v molekulárnej kardiológii naznačil, že mikroRNA hrajú podstatnú úlohu srdcovej génovej regulácii. V tomto projekte sme pozorovali abnormálnu expresiu vybraných mikroRNA v explantovaných srdciach pacientov so srdcovým zlyhaním. Nadruhej strane sme však pozorovali nezmenenú (subakútny) alebo zníženú (subchronický model) expresiu svalovo špecifických microRNA po aplikácii daunorubicínu. Keďže potlačenie translácie mRNA je dominantným mechanizmom účinku mikroRNA, ich nedostatočná expresia, predovšetkým v subchronickom modeli, naznačuje stratu inhibičnej kontroly siete týchto mikroRNA na cieľové mRNA, čo môže prispievať k neskorej antracyklínovej kardiomyopatii.

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

Although the mechanism of anthracycline-induced toxicity is in all likelihood complex and consists of several factors, direct modulation of cellular calcium cycling emphasizes the importance of this component for early development of anthracyclines-induced damage. As anthracyclines directly and indirectly modulate RyR2 function, we hypothesized that the cardiac tissue would respond to repeated stimuli by immediately changing the channel expression. Indeed, the main finding of our project is the twofold increase in cardiac RyR2 protein expression accompanied by an exaggerated isolated cardiomyocytes function, concomitantly to in situ cardiac dysfunction, in the model of early daunorubicin cardiomyopathy. Interestingly, the upregulation of RyR2 was not accompanied by alterations in other calcium regulating proteins (and was also not accompanied by significant alterations in biomarkers of oxidative stress). This indicates that RyR2 is a key player in the early development of anthracycline cardiomyopathy. Additionally, recent developments in molecular cardiology suggested that microRNAs play a substantial role in cardiac gene regulatory network. In this project, we observed abnormal expression pattern of selected microRNAs in explanted hearts of patients suffering from heart failure. However, we observed an unaltered (sub-acute) or a reduced expression (sub-chronic model) of muscle specific microRNAs following daunorubicin administration. As translational silencing of mRNAs is the dominant mechanism of microRNAs action, the lack of microRNAs expression, particularly in sub-chronic model, suggests the loss of inhibitory control of these microRNAs network on target mRNAs what might contribute to late anthracycline cardiomyopathy.

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

Zodpovedný riešiteľ

doc. PharmDr. Ján Klimas, PhD.

V Bratislave 26.01.2016

Štatutárny zástupca príjemcu

prof. RNDr. Karol Mičieta, PhD.

V Bratislave 26.01.2016

.....
podpis zodpovedného riešiteľa

.....
podpis štatutárneho zástupcu príjemcu