

## Záverečná karta projektu

Názov projektu Evidenčné číslo projektu **APVV-15-0119**

**Kompenzačné ochranné mechanizmy ako účinný nástroj voči zvýšenej energetickej deficiencii patologicky zaťaženého myokardu: Výhodná perspektíva v modernej experimentálnej kardioprotekcii.**

Zodpovedný riešiteľ **Ing. Miroslav Ferko, PhD.**Príjemca **Centrum experimentálnej medicíny SAV - Ústav pre výskum srdca**

### Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

1. Centrum experimentálnej medicíny SAV, Ústav pre výskum srdca
2. Slovenská technická univerzita v Bratislave - Fakulta chemickej a potravinárskej technológie
3. Univerzita Komenského v Bratislave, Fakulta matematiky, fyziky a informatiky
4. Univerzita Komenského v Bratislave, Farmaceutická fakulta

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

Univerzita Karlova Lékařská fakulta v Plzni - Biomedicínské centrum, Česká republika

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

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

FERKO, Miroslav - ANDELOVÁ, Natália - SZEIFFOVÁ BAČOVÁ, Barbara - JAŠOVÁ, Magdaléna. Myocardial Adaptation in Pseudohypoxia: Signaling and Regulation of mPTP via Mitochondrial Connexin 43 and Cardiolipin. In Cells. 2019 Nov 17;8(11). pii: E1449. doi: 10.3390/cells8111449. (5.656 - IF2018). ISSN 2073-4409

ANDELOVÁ, Natália - WACZULÍKOVÁ, Iveta - TALIAN, Ivan - SÝKORA, Matúš - FERKO, Miroslav. mPTP Proteins Regulated by Streptozotocin-Induced Diabetes Mellitus Are Effectively Involved in the Processes of Maintaining Myocardial Metabolic Adaptation. In International Journal of Molecular Sciences, 2020, vol. 21, pii. 2622. (2019: 4.556 - IF, Q1 - JCR, 1.317 - SJR, Q1 - SJR). ISSN 1422-0067

JAŠOVÁ, Magdaléna - KANCÍROVÁ, Ivana - WACZULÍKOVÁ, Iveta - FERKO, Miroslav. Mitochondria as a target of cardioprotection in models of preconditioning. In Journal of Bioenergetics and Biomembranes, 2017, vol. 49, no. 5, pp. 357-368. (2.576 - IF2016). (2017 - Current Contents). ISSN 0145-479X.

FERKO, M. - FARKASOVA, V. - JASOVA, M. - KANCIROVA, I. - RAVINGEROVA, T. – DURIS ADAMEOVA, A. – ANDELOVA, N. – WACZULIKOVA, I. Hypercholesterolemia antagonized heart adaptation and functional remodeling of the mitochondria observed in acute diabetes mellitus subjected to ischemia/reperfusion injury. In J Physiol Pharmacol.

2018 Oct;69(5). doi: 10.26402/jpp.2018.5.03 (2.478 - IF2017). (2018 - Current Content) RAVINGEROVÁ, Táňa - FARKAŠOVÁ, Veronika - GRIECISOVÁ, Lucia - MURÁRIKOVÁ, Martina - ČARNICKÁ, Slávka - LONEK, Ľubomír - FERKO, Miroslav - SLEZÁK, Ján - ZÁLEŠÁK, Marek - ADAMEOVÁ, Adriana - KHANDELWAL, V. K. M. - LAZOU, Antigone - KOLÁŘ, František. Non-invasive approach to mend the broken heart: is "remote conditioning" a promising strategy for application in humans? In Canadian Journal of Physiology and Pharmacology, 2017, vol. 95, no. 10, pp. 1204-1212. (1.822 - IF2016). (2017 - Current Contents). ISSN 0008-4212.

JÁŠOVÁ, Magdaléna - KANCÍROVÁ, Ivana - MURÁRIKOVÁ, Martina - FARKAŠOVÁ, Veronika - WACZULÍKOVÁ, Iveta - RAVINGEROVÁ, Táňa - ZIEGELHÖFFER, Attila - FERKO, Miroslav. Stimulation of Mitochondrial ATP Synthase Activity – a New Diazoxide-Mediated Mechanism of Cardioprotection. In Physiological Research, 2016, vol. 65, suppl. 1, p. S119-S127. (1.618 - IF2015). (2016 - Current Contents). ISSN 0862-8408.

SZEIFFOVÁ BAČOVÁ, Barbara - VICZENCZOVÁ, Csilla - ANDELOVÁ, Katarína - SÝKORA, Matúš - CHAUDAGAR, Kiranj - BARANČÍK, Miroslav - ADAMCOVÁ, Michaela - KNEZL, Vladimír - EGAN BEŇOVÁ, Tamara - WEISMANN, Peter - SLEZÁK, Ján - TRIBULOVÁ, Narcisa\*\*. Antiarrhythmic Effects of Melatonin and Omega-3 Are Linked With Protection of Myocardial Cx43 Topology and Suppression of Fibrosis in Catecholamine Stressed Normotensive and Hypertensive Rats. In Antioxidants, 2020, vol. 9, iss. 6, p. E546. (2019: 5.014 - IF, Q1 - JCR, 1.100 - SJR, Q1 - SJR). ISSN 2076-3921

RAVINGEROVÁ, Táňa - KINDERNAY, Lucia - BARTEKOVÁ, Monika - FERKO, Miroslav - ADAMEOVÁ, Adriana - ZOHDI, Vladislava - BERNÁTOVÁ, Iveta - FERENCZYOVÁ, Kristína - LAZOU, Antigone. The Molecular Mechanisms of Iron Metabolism and Its Role in Cardiac Dysfunction and Cardioprotection. In International Journal of Molecular Sciences, 2020, vol. 21, no. 21, article no. 7889. (2019: 4.556 - IF, Q1 - JCR, 1.317 - SJR, Q1 - SJR, karentované - CCC). (2020 - Current Contents, WOS, SCOPUS). ISSN 1422-0067.

### **Uplatnenie výsledkov projektu**

Podrobná charakterizácia sledovaných typov preconditioningov preukázala významné zapojenie mitochondrií ako kľúčového efektora v kardioprotekcii, pričom bol potvrdený úzky súvis medzi udržaním energetiky srdcových mitochondrií a ochranou myokardu. Práve štúdium mitochondriálnej remodelácie vykazuje sľubný nástroj pre účinnú reguláciu procesov stimulujúcich kardioprotektívne signálne dráhy. Dosiahnuté výsledky majú charakter základného výskumu, otvorili však viacero hypotéz, ktoré budú predmetom ďalšieho výskumu nevyhnutného pri vývoji potenciálnych terapeutických prístupov.

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

Riešením projektu sme rozšírili poznatky o adaptácii účinnej v signalizácii na úrovni normálneho a patologicky zaťaženého myokardu. Preukázaný nový mechanizmus kardioprotekcie navodený účinkom diazoxidu, nekompetitívne, priamo stimuloval aktivitu mitochondriovej ATP syntázy, čím zlepšil spojenie oxidácie s fosforyláciou v podmienkach kyslíkovej deprivácie. Účinkom metabolického preconditioningu (MPC) a remote ischemického preconditioningu (RPC) došlo k redukcii poklesu membránovej fluidity mitochondrií indukovaným ischemicko-reperfúznym poškodením, čím sa zabezpečil dostatočný rotačný pohyb ATP syntázy a zvýšenie jej aktivity. V podmienkach zvýšenej energetickej deficiencie sme proteomickou analýzou LC-MS potvrdili kardioprotektívnu účasť RPC aj MPC na sprostredkovaní inhibície otvárania mitochondriálnych pórov prechodnej permeability (mPTP). Regulácia mPTP je úzko prepojená s kardiolipínom a Cx43. RPC vykazoval v podmienkach hypertenzie upreguláciu proteínov zapojených do bioenergetických procesov kardioprotekcie. RPC môže zdieľať spoločné signálne dráhy s MPC, spoločne však nevykazujú intenzívnejší stimul. Zvýšená expresia AMO, znížená expresia PRDX5 v modeli MPC naznačuje zvýšenú tvorbu ROS. Udržanie oxidačnej fosforylácie a membránovej fluidity však nasvedčuje, že ROS majú v úlohe adaptácie prevažne signálny charakter. Výsledky projektu naplnili vytýčené ciele a poskytli komplexný prehľad o mechanizmoch vlastnej a exogénne navodenej kardioprotekcie od zmien na úrovni fyziologických parametrov myokardu, biofyzikálnej remodelácie srdcových mitochondrií až po úroveň proteínov.

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

The knowledge about adaptation processes of signaling at the level of normal and pathological loaded myocardium were expanded in the submitted project. We have explained the new cardioprotective mechanism provided by diazoxide. Diazoxide stimulated ATP-synthase activity directly by non-competitive interaction which improved the mitochondrial oxidative phosphorylation in the heart with oxygen deprivation. Metabolic preconditioning (MPC) and remote ischemic preconditioning (RPC) reduced a decrease in mitochondrial membrane fluidity after ischemia-reperfusion injury, thus ensured sufficient ATP synthase rotation reflected in its elevated activity. Under the condition with increased energy deficiency, participation of both RPC and MPC in cardioprotection provided by inhibition of mitochondrial permeability transition pore opening (mPTP) was confirmed by LC-MS proteomic analysis. Regulation of mPTP is linked with cardiolipin and mitochondrial Cx43. RPC induced the up-regulation of proteins involved in the bioenergetics mechanisms in the heart exposed to hypertension. Even if the same signaling pathways are present in RPC and MPC, their combination does not stimulate cardioprotective effect. Increased AMO expression, decreased PRDX5 expression in the MPC model indicate elevated ROS production. Preservation of oxidative phosphorylation and mitochondrial membrane fluidity suggest the signaling role of ROS in mechanisms of adaptation. Results of the project fulfilled intended goals and provided a comprehensive overview of endogenous and exogenously induced cardioprotective mechanisms at the level of cardiac physiological parameters, biophysical remodeling of heart mitochondria as well as protein expression.