

Záverečná karta projektu

Názov projektu Evidenčné číslo projektu **APVV-15-0308**

Molekulárno-farmakologické prístupy k inovatívnej terapii reumatoidnej artritídy hodnotenej v experimentálnych podmienkach in vivo a in vitro.

Zodpovedný riešiteľ **PharmDr. Katarína Bauerová, DrSc.**

Príjemca **Centrum experimentálnej medicíny SAV**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

Centrum experimentálnej medicíny SAV, Ústav experimentálnej farmakológie a toxikológie

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

Netýka sa

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

Neboli podané v priebehu riešenia. Pripravujeme.

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

Celkový počet publikácií s IF bol 29, z toho bolo 26 karentovaných. IF vyšší ako päť mali 3 publikácie. Kapitoly v knihe v rozsahu 3-autorských stránok boli pripravené v počte 8. Prijaté do tlače sú 4 publikácie. Uvádzame všetky monografie a výber 10 najvýznamnejších publikácií.

Monografie:

•BAUEROVÁ, Katarína** - KUCHARSKÁ, Jarmila - PONIŠT, Silvester - SLOVÁK, Lukáš - ŠVÍK, Karol - JAKUŠ, Vladimír - MUCHOVÁ, Jana. The Role of Endogenous Antioxidants in the Treatment of Experimental Arthritis. In Antioxidants. - London : IntechOpen, 2019, chapter 8, p. 1-23. ISBN 978-1-78923-920-1.

•KUNCÍROVÁ, Viera - SLOVÁK, Lukáš - PONIŠT, Silvester - BAUEROVÁ, Katarína. Improvement of Standard Antirheumatic Therapy by Phytochemicals. In Bioactive Food as Dietary Interventions for Arthritis and Related Inflammatory Diseases. Second Edition. - Academic Press, Elsevier, 2019, p. 69-93. ISBN 978-0-12-813820-5.

•PONIŠT, Silvester - SLOVÁK, Lukáš - FEDOROVA, Tatiana - DRÁFI, František - RAČKOVÁ, Lucia - VALACHOVÁ, Katarína - BAUEROVÁ, Katarína. Protective effects of carnosine and its derivative trolox-carnosine against inflammation and oxidative stress in experimental arthritis, carrageenan induced hind paw edema, chondrocytes under H₂O₂ injury and degradation of hyaluronan : chapter 5. In Carnosine : physiological effects and research insights. - New York : Nova Science Publisher, 2016, p. 159-191. ISBN 978-1-53610-153-9.

•PONIŠT, Silvester** - ZLOH, Miloslav - BAUEROVÁ, Katarína. Impact of Oxidative Stress

on Inflammation in Rheumatoid and Adjuvant Arthritis: Damage to Lipids, Proteins, and Enzymatic Antioxidant Defense in Plasma and Different Tissues. In *Animal Models in Medicine and Biology*. - London : IntechOpen, 2020, chapter 12, p. 195-217. ISBN 978-1-83880-012-3.

•ŠOLTÉS, Ladislav - VALACHOVÁ, Katarína. Biopolymer Hyaluronan Messenging the Status of Synovial Joints. In *Advances in Chemistry Research*. Volume 46. Series: *Advances in Chemistry Research*. - Hauppauge, NY: Nova Science Publishers, 2018, p. 157 - 180. ISBN 978-1-53614-216-7.

•VALACHOVÁ, Katarína - TOPOL'SKÁ, Dominika - NAGY, Milan - JURÁNEK, Ivo - ŠOLTÉS, Ladislav. Antioxidative Activity of *Azadirachta indica*, *Ocimum Tenuiflorum*, and *Withania Somnifera*. In *Physical Chemistry for Chemists and Chemical Engineers: Multidisciplinary Research Perspectives*. *Innovations in Physical Chemistry: Monography Series*. - Oakville, Ontario : Apple Academic Press, 2019, p. 75-93. ISBN 978-1-77188-655-0.

•VALACHOVÁ, Katarína - TAMER ABD-EL RAZIK, Tamer Mahmoud - VEVERKA, Miroslav - ŠOLTÉS, Ladislav. Preparation of Two Quercetin Derivatives and Evaluation of Their Antioxidative Activity. In *Engineering Technology and Industrial Chemistry with Applications : Innovations in Physical Chemistry: Monograph Series*. - Oakville, Ontario : Apple Academic Press, 2019, p. 189-208. ISBN 978-1-77188-637-6.

•VALACHOVÁ, Katarína - HAFEZ, Elsayed E. - NAGY, Milan - ŠOLTÉS, Ladislav. Antioxidative Properties of *Punica granatum*, *Peganum harmala*, *Dianthus caryophyllus*, and *Vitis vinifera* Extracts against Free Radicals : chapter 10. In *Green Chemistry and Biodiversity : Principles, Techniques, and Correlations*. - Burlington, Ontario : Apple Academic Press, CRC Press, 2020, p. 135-152. ISBN 9781771887946.

Publikácie-výber:

•HASSAN, Mohamed A. - TAMER ABD-EL RAZIK, Tamer Mahmoud- VALACHOVÁ, Katarína - OMER, Ahmed Mohamed - EL-SHAFEEY, Muhammad E.A. - MOHY-ELDIN, Mohamed Samir - ŠOLTÉS, Ladislav. Antioxidant and antibacterial polyelectrolyte wound dressing based on chitosan/ hyaluronan/phosphatidylcholine dihydroquercetin. In *International Journal of Biological Macromolecules*, 2021, vol. 166, p. 18-31. ISSN 0141-8130. Typ: ADCA, IF 5,162

•JANČINOVÁ, Viera – DRÁBIKOVÁ, Katarína – KILLINGER, Zdenko – PAŽOUREKOVÁ, Silvia, NOSÁL', Radomír – PAYER, Juraj. Novel aspects of the activation of NADPH oxidase in neutrophils of rheumatic patients on biological therapy. In *International Immunopharmacology*, 2019, vol. 69, p. 368-372. ISSN 1567-5769. Typ: ADCA, IF 3,361.

•KOUTSOULAS, A., ČARNECKÁ, M., SLANINA, J., TÓTH, J., SLANINOVÁ, I.: Characterization of Phenolic compounds and antiproliferative effects of *Salvia pomifera* and *Salvia fruticosa* extracts. In: *Molecules*, 2019, 24, 2921, s. 1-18. Typ ADCA, IF 3.267.

•MRVOVÁ, Nataša - ŠKANDÍK, Martin - BEZEK, Štefan - RAČKOVÁ, Lucia. Protective Effect of Semisynthetic and Natural Flavonoid on Aged Rat Microglia-enriched Cultures. In *Neurotoxicity Research*, 2019, vol. 36, no. 4, p. 844-858. Typ ADMA, IF 3,311.

•PONIŠT, Silvester - KUNCÍROVÁ, Viera - PAŠKOVÁ, Ľudmila - SLOVÁK, Lukáš - MIHALOVÁ, Danica - JANČINOVÁ, Viera - NOSÁL', Radomír - BAUEROVÁ, Katarína. A new insight into effects of a clinically proved combination of methotrexate and hydroxychloroquine. In *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly*, 2018, vol. 149, no. 5, p. 961-967. Typ: ADCA, IF 1,285.

•SLOVÁK, Lukáš - ŠVÍK, Karol - MIHALOVÁ, Danica - TÓTH, Jaroslav - CZIGLE, Szilvia - PAŠKOVÁ, Ľudmila - BILKA, František - BAUEROVÁ, Katarína. Ferulaldehyde improves the effect of methotrexate in experimental arthritis. In *Molecules*, 2017, vol. 22, no. 11, art. no. 1911. Typ: ADCA, IF 2,861.

•ŠKANDÍK, Martin - MRVOVÁ, Nataša - BEZEK, Štefan - RAČKOVÁ, Lucia**. Semisynthetic quercetin-quinone mitigates BV-2 microglia activation through modulation of Nrf2 pathway. In *Free Radical Biology and Medicine*, 2020, vol. 152, p. 18-32. Typ: ADCA, IF 6,17.

•TAMER ABD-EL RAZIK, Tamer Mahmoud - VALACHOVÁ, Katarína - HASSAN, Mohamed A. - OMER, Ahmed Mohamed - EL-SHAFEEY, Muhammad E.A. - MOHY-ELDIN, Mohamed Samir - ŠOLTÉS, Ladislav. Chitosan/hyaluronan/edaravone membranes for anti-inflammatory wound dressing: In vitro and in vivo evaluation studies. In *Materials Science and Engineering C: Materials for Biological Applications*, 2018, vol. 90, p. 227-235. ISSN

0928-4931. Typ: ADCA, IF 5,080

•TAMER ABD-EL RAZIK, Tamer Mahmoud - COLLINS, Maurice N. - VALACHOVÁ, Katarína - HASSAN, Mohamed A. - OMER, Ahmed Mohamed - MOHY-ELDIN, Mohamed Samir - ŠVÍK, Karol - JURČÍK, Rastislav - ONDRUŠKA, Ľubomír - BIRÓ, Csaba - ALBADARIN, Ahmad B. - ŠOLTÉS, Ladislav. MitoQ loaded Chitosan-Hyaluronan composite membranes for wound healing. In *Materials (Basel)*, 2018, vol. 11, no. 4, art. no. 569. Typ: ADCA, IF 2,467, 40 SCOPUS a WOS citácií.

•TSIKLAURI, Lia - DRÁFI, František - PONIŠT, Silvester - SLOVÁK, Lukáš - CHRASTINA, Martin - ŠVÍK, Karol - KEMOKLIDZE, Z. - KEMERTELIDZE, E. - BAUEROVÁ, Katarína. Study of Anti-Inflammatory Activity of Fatsiphloginum™ (*Fatsia japonica*) and a New Purified Triterpene-Rich Extract of Saponins (PS-551) in Experimental Model of Arthritis. In *Physiological Research*, 2019, vol. 68, suppl. 1, p. S75-S85. Typ: ADCA, IF 1,701.

Uplatnenie výsledkov projektu

Pokusy na experimentálnych modeloch artritídy, adjuvantnej a kolagénom vyvolanej artritídy, potvrdili správnosť našej vedeckej koncepcie, že kombinovaná terapia s metotrexátom (MTX) a vhodnými kandidátmi môže zvýšiť jeho účinnosť. Nami hodnotené prírodné látky a extrakty (ferulaldehyd, kyselina karnozová, extrakt z *Fatsia japonica*, extrakt z *Chrysantellum Sp.* a extrakt z *Rhodiola rosea*, probiotiká *Lactobacillus plantarum*, hyalurónan) sú v terapeutických dávkach bezpečné, keďže nemajú závažne nežiadúce účinky. V súčasnosti najčastejšie aplikovaným bazálnym liečivom pre reumatoidnú artritídu (RA) je MTX. Aplikuje sa spolu s biologickou liečbou alebo v kombinácii s inými imunosupresívnymi antireumatikami. Intenzívna imunosupresívna liečba alebo biologická liečba výrazne naruší imunologickú homeostázu organizmu. Hľadajú sa preto alternatívne imunomodulačné postupy, ktoré by minimalizovali vedľajšie účinky imunosupresívnej liečby na bunkovú a humorálnu imunitu. Nami skúmané kombinácie predstavujú takúto alternatívu pre liečbu RA. Nadväzujúci výskum vyžaduje klinické štúdie na pacientoch s RA.

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

Hlavným cieľom nášho projektu bolo získať informácie o terapeutickom potenciáli látok s imunomodulačnými a antioxidantnými vlastnosťami pre terapiu reumatoidnej artritídy (RA) a to najmä kombinovanú terapiu s metotrexátom (MTX). Kombinácia MTX s hydroxychlorochínom patrí k najúčinnnejším terapiám používaných pri liečbe RA. Na modeli experimentálnej artritídy sme zistili, že antiartritický účinok tejto kombinácie spočíva najmä v regulácii hladín zápalových cytokínov. Ďalej sme sa hlavne zamerali na kombinácie metotrexátu s prírodnými látkami. Našimi výsledkami v adjuvantnej artríde (AA) sme dokázali, že tieto kombinácie sú účinnejšie ako MTX v monoterapii (ferulaldehyd, kyselina karnozová, extrakt z *Fatsia japonica*, extrakt z *Chrysantellum Sp.* a extrakt z *Rhodiola rosea*, probiotiká *Lactobacillus plantarum*, hyalurónan). Nadväzujúcim cieľom projektu bolo zistiť mechanizmy pôsobenia skúmaných látok regulujúcich redoxnú rovnováhu organizmu a podrobnejšie objasniť etiopatogézu RA pomocou modelu adjuvantnej artritídy. Účinok prírodnej látky kvercetínu bol spojený so zvýšenou aktiváciou antioxidantného transkripčného faktora Nrf2 a inhibíciou aktivácie prozápalového transkripčného faktora NFκB. Príspevkom ku riešeniu problematiky etiopatogézy RA v tomto projekte bola aj štúdia expresie génov PPARα, PPARγ a apoA-I zapojených v lipidovom metabolizme. Ďalej sme zistili, že centrálnu úlohu v zhoršenej kontraktilite myokardu v AA hrá β- izoforma ťažkého myozínového reťazca (β-MHC). Významnú úlohu pri jeho aktivácii má znížená tvorba tyreoidálnych receptorov v myokarde. Projekt splnil všetky anotované ciele a priniesol odpovede na formulované hypotézy. Doplnkovým prínosom bola i príprava a kvalitatívna charakterizácia membrán zložených z chitosanu, hyalurónanu a vybraných antioxidantov. Tieto sa uplatnili pri hojení kožných rán potkanov. Uskutočnila sa komplexná farmakognostická analýza nami študovaných látok a extraktov.

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

The main goal of our project was to obtain information on the therapeutic effects of substances with immunomodulatory and antioxidant properties for the treatment of rheumatoid arthritis (RA) and combination therapy with methotrexate (MTX). The

combination of MTX with hydroxychloroquine is one of the most effective therapies used in the treatment of RA. In models of experimental arthritis, we found that the antiarthritic effect of this combination is in the regulation of levels of inflammatory cytokines. Furthermore, we focused on combinations of MTX with natural substances. Our results in adjuvant arthritis (AA) have proved that these combinations are more effective than MTX alone (ferulaldehyde, carnosic acid, *Fatsia japonica* extract, *Chrysantellum Sp.* extract and *Chrysantellum Sp.* extract, *Rhodiola rosea* extract, probiotics *Lactobacillus plantarum*, hyaluronan). The follow-up goal of the project was to determine the mechanisms of action of the investigated substances regulating the redox balance of the organism and to explain in detail the etiopathogenesis of RA using AA. The effects of quercetin were associated with increased activation of the antioxidant transcription factor Nrf2 and the inhibition of the pro-inflammatory transcription factor NFkB. Further, we found that the expression of genes PPAR α , PPAR γ and apoA-I involved in lipid metabolism are connected to the etiopathogenesis of RA. We found that the β -isoform of the myosin heavy chain (β -MHC) plays a central role in the impaired myocardial contractility in AA. Decreased production of thyroid receptors in the Myocardium plays an important role in activation of β -MHC. The project met all the annotated goals and answered to the formulated hypotheses. An additional benefit was the preparation of membranes composed of chitosan, hyaluronan and selected antioxidants for healing of skin wounds. A pharmacognostic analysis of the substances and extracts studied in the project was performed.