

Záverečná karta projektu

Názov projektu Evidenčné číslo projektu **APVV-15-0388****Prenatálne a postnatálne účinky ligandov δ a μ opioidných receptorov na vývoj a funkciu hipokampu.**Zodpovedný riešiteľ **doc. RNDr. Ľubica Lacinová, DrSc.**Príjemca **Centrum biovied SAV - Ústav molekulárnej fyziológie a genetiky**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

Centrum biovied - Ústav molekulárnej fyziológie a genetiky SAV
Centrum experimentálnej medicíny - Ústav experimentálnej farmakológie a toxikológie SAV
Biomedicínske centrum - Ústav experimentálnej endokrinológie SAV

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

žiadne

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

žiadne

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

Vedecké práce publikované v zahraničných časopisoch evidovaných vo Web of Science core collection:

1. Csanova A, Hlavacova N, Hasiec M, Pokusa M, Prokopova B, Jezova D. β 3-adrenergic receptors, adipokines and neuroendocrine activation during stress induced by repeated immune challenge in male and female rats. *Stress*. 20:294-302, 2017. (IF2016=2.590)
2. Dremencov E, Csatlósová K, Durišová B, Moravčíková L, Lacinová L, Ježová D. Effect of physical exercise and acute escitalopram on the excitability of brain monoamine neurons: in vivo electrophysiological study in rats. *Int J Neuropsychopharmacol*. 20(7): 585-592, 2017. (IF2016=4.712)
3. Buzgóová, Katarína - Graban, Ján - Balagová, Lucia - Hlaváčová, Nataša - Ježová, Daniela. Brain derived neurotrophic factor expression and DNA methylation in response to subchronic valproic acid and/or aldosterone treatment. In *Croatian medical journal*, 2019a, vol. 60, no. 2, p. 71-77. (1.624 - IF2018). ISSN 0353-9504.
4. Eszter Bögi, Kristína Belovičová, Lucia Moravčíková, Kristína Csatlósová, Eliyahu Dremencov, Lubica Lacinova and Michal Dubovicky (2019): Pre-gestational stress impacts excitability of hippocampal cells in vitro and is associated with neurobehavioral alterations during adulthood. *Behavioural Brain Research* vol. 375, art. no. 112131. (IF 2018 = 2.77)
5. Mallmann R, Moravcikova L, Ondacova K, Lacinova L., Klugbauer N. (2019): Grina/TMBIM3 modulates voltage-gated CaV2.2 Ca²⁺ channels in a G protein-like manner. *Cell Calcium* 80: 71–78. . (IF 2018 = 3.932)

6. Koprđova R, Csatosova K, Durisova B, Bogi E, Majekova M, Dremencov E, Mach M. Electrophysiology and Behavioral Assessment of the New Molecule SME1EC2M3 as a Representative of the Future Class of Triple Reuptake Inhibitors. *Molecules*. 2019 Nov 20;24(23). pii: E4218. doi: 10.3390/molecules24234218. (IF 2018 = 3.060)
7. Tseilikman V, Dremencov E, Maslennikova E, Ishmatova A, Manukhina E, Downey HF, Klebanov I, Tseilikman O, Komelkova M, Lapshin MS, Vasilyeva MV, Bornstein SR, Perry SW, Wong ML, Licinio J, Yehuda R, Ullmann E. Post-Traumatic Stress Disorder Chronification via Monoaminooxidase and Cortisol Metabolism. *Horm Metab Res*. 2019 Sep;51(9):618-622. doi: 10.1055/a-0975-9268. (IF 2018 = 2.423)
8. Lubica Lacinova, Robert Theodor Mallmann, Bohumila Jurkovičová-Tarabová, and Norbert Klugbauer (2020): Modulation of voltage-gated CaV2.2 Ca²⁺ channels by newly identified interaction partners. *Channels* 14 (1): 380-392. (IF 2019 = 2.311)
9. Vadim Tseilikman, Eliyahu Dremencov, Olga Tseilikman, Michaela Pavlovicova, Lubica Lacinova, and Daniela Jezova (2020): Role of glucocorticoid- and monoamine-metabolizing enzymes in stress-related psychopathological processes. *Stress* Jan;23(1):1-12. (IF 2019 = 3.102)
10. Lucia Moravcikova, Roman Moravcik, Daniela Jezova, Lubica Lacinova, and Eliyahu Dremencov (2020): Delta-opioid receptor-mediated modulation of excitability of individual hippocampal neurons: mechanisms involved. *Pharmacological Reports* <https://doi.org/10.1007/s43440-020-00183-2> (IF 2019 = 2.754)
11. Murck H - Luerweg B - Hahn J - Braunisch M - Jezova D - Zavorotnyy M - Konrad C - Jansen A - Kircher T. Ventricular volume, white matter alterations and outcome of major depression and their relationship to endocrine parameters - A pilot study. *World J Biol Psychiatry*. 2020 May 15:1-15. doi: 10.1080/15622975.2020.1757754. Epub ahead of print. PMID: 32306867. (IF 2019 = 4.164)
12. Tseilikman V, Komelkova M, Lapshin M, Alliluev A, Tseilikman O, Karpenko M, Pestereva N, Manukhina E, Downey HF, Kondashevskaya M, Sarapultsev A, Dremencov E. High and low anxiety phenotypes in a rat model of complex post-traumatic stress disorder are associated with different alterations in regional brain monoamine neurotransmission. *Psychoneuroendocrinology*. 2020 Jul;117:104691. doi: 10.1016/j.psyneuen.2020.104691. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32361171. (IF 2019 = 4.732)
13. Sarapultsev A, Sarapultsev P, Dremencov E, Komelkova M, Tseilikman O, Tseilikman V. Low glucocorticoids in stress-related disorders: the role of inflammation. *Stress*. 2020 May 22:1-11. doi: 10.1080/10253890.2020.1766020. Epub ahead of print. PMID: 32401103. (IF 2019 = 3.102)

Vedecké práce publikované v časopisoch v SR evidovaných vo WoS core collection a v Current content:

1. Dremencov E, Lacinova L, Flik G, Folgering Jh, Cremers Ti, Westerink Bh (2017): Purinergic regulation of brain catecholamine neurotransmission: In vivo electrophysiology and microdialysis study in rats. *Gen. Physiol. Biophys.* 36: 431-441. (IF2016=1.17)
 2. Moravčíková L., Královičová J., Lacinová Ľ. (2018): SNC80 and naltrindole may modulate voltage dependent sodium, potassium and calcium channels independent of δ-opioid receptor signaling pathway. *Gen. Physiol. Biophys.* 37: 299-307. (IF2017 – 1,479)
 3. Grinchii D., Paliokha R., Tseilikman V., Dremencov E. Inhibition of cytochrome P450 by proadifen diminishes the excitability of brain serotonin neurons in rats. In *General Physiology and Biophysics*, 2018, vol. 37, no. 6, p. 711-713. (IF2017 – 1,479)
- Najvýznamnejšie prezentácie na zahraničných konferenciách.
1. Chmelová M., Pokusa M., Ježová D., Hlaváčová N.: The involvement of the endocannabinoid system in the mechanisms of imcreased brain plasticity. In: *Summer School on Stress, Program & Abstracts*, p. 46, 2017.
 2. Graban J., Hlaváčová N., Ježová D.: Changes in vesicular and glial glutamate transporter gene expression in frontal cortex of rats in response to exercise. In: *Summer School on Stress, Program & Abstracts*, p. 48, 2017.
 3. Moravčíková Lucia, Dremencov Eliyahu, Lacinová Ľubica: Different modulation of ion currents in hippocampal pyramidal neurons and NG108-15 cell line by delta opioid receptor antagonist naltrindole. In *Acta Physiologica : official journal of the Federation of European Physiological Societies*, 2017, vol. 221, suppl. S713, p. 1-2. (4.867 - IF2016). (2017 - Current Contents). ISSN 1748-1708
 4. Lacinová Ľubica, Ondáčová Katarína, Lapínová Lucia, Jurkovičová Dana: Different

- modulation of the excitability of hippocampal and cerebellar neurons by a fibrotic scar model. In *Acta Physiologica: official journal of the Federation of European Physiological Societies*, 2017, vol. 221, suppl. S713, p. 202. ISSN 1748-1708
5. Lacinová Ľ., Moravčíková L., Dremencov E.: Naltrindole differently modulates excitability of rat male and female hippocampal neurons in a primary culture. In 11th FENS Forum of Neuroscience - Berlin, Germany: FENS, 7-11 jul 2018, Abstract B043. <https://w3.kenes-group.com/abstractbook/data/HtmlApp/main.html#0>
6. Moravčíková L., Bögi E., Melicherčíková K., Dremencov E., Dubovický M., Lacinová Ľ.: Maternal stress affects hippocampal excitability of newborn offsprings. In 11th FENS Forum of Neuroscience - Berlin, Germany: FENS, 7-11 jul 2018, p. Abstract B093. <https://w3.kenes-group.com/abstractbook/data/HtmlApp/main.html#0>
7. Bögi E., Belovicova K., Csatosova K., Dubovicky M.: Behavioral outcomes of adult offspring following maternal stress and perinatal venlafaxine treatment. In 11th FENS Forum of Neuroscience - Berlin, Germany: FENS, 7-11 jul 2018, p. Abstract A002. <https://w3.kenes-group.com/abstractbook/data/HtmlApp/main.html#>
8. Chomanič, Pavol, Balagová, Lucia, Graban, Ján, Ježová, Daniela: Expression of growth factors in rat brain following the delta opioid receptor blockade by naltrindole and exposure to hypokinesia. In Summer school on stress : program & abstracts. - St.Petersburg, Russia : Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, 2019, p. 45.
9. Lacinova, L., Jurkovicova-Tarabova, B., Grinchi, D., Bogi, E., Dremencov, E. Prenatal exposure to delta-opioid receptor agonist SNC80 moderately affected hippocampal excitability in P11-13 offsprings. Virtual poster at the 12 FENS Forum of Neurosciences 11-15 July 2020.
10. Chomanič Pavol, Karailievová Lucia, Karailiev Peter, Chmelová Magdaléna, Ježová Daniela: Changes in selected pituitary and adrenocortical hormone release in response to delta opioid receptor blockade with naltrindole in association with movement restriction in rats. In *Psychiatrie. - Praha : TIGIS*, 2020, vol. 24, suppl. 1, p. 51. (2019: 0.109 - SJR, Q4 - SJR). ISSN 1211-7579.
11. D. Grinchii, T. Khoury, L. Lacinová, E. Dremencov: Effects of acute and chronic administration of a delta opioid receptor ligands on the excitability of serotonin neurons in rats. *European Neuropsychopharmacology*, Volume 40, Supplement 1, 2020, Page S275.

Uplatnenie výsledkov projektu

Výsledky boli prezentované na významných medzinárodných konferenciách aj na národných konferenciách a publikované v medzinárodných časopisoch zaradených v databázach WoS, SCOPUS a ďalších, takže sú dostupné pre vedcov z celého sveta. Stali sa tak súčasťou všeobecného poznania. O tom, že sú využívané, svedčí aj to, že jednotlivé publikácie už získali 15 citácií.

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

.Analyzovali sme účinky ligandov δ -opioidných receptorov (DOR) na úrovni jednotlivých neurónov in vitro a in vivo a na úrovni celých zvierat. Pri akútnom pôsobení in vitro SNC80, agonista DOR, a naltrindol, antagonist DOR, mierne inhibujú hipokampálnu excitabilitu DOR-nezávislým mechanizmom. Chronická aplikácia SNC80 stimuluje, a naltrindolu potláča spontánnu aktivitu hipokampálnych neurónov prostredníctvom dráhy zahrnujúcej DOR. Efekt sa prejavil iba u samíc. Akútna aplikácia SNC80 in vivo potláča excitabilitu glutamátových neurónov, sérotonergných neurónov a dopamínových neurónov prostredníctvom interakcie s DOR. Chronická aplikácia stimulovala excitabilitu glutamátových neurónov a nemenila excitabilitu sérotonergných neurónov. Akútny účinok môže byť spôsobený zvýšením hladiny sérotonínu a stimulácie 5-HT_{1A} receptorov a chronický desenzitizáciou 5-HT_{1A} receptorov. Prenatálna aplikácia SNC80 alebo naltrindolu nemala vplyv na reprodukčné ukazovatele, materské správanie, neuromotorický a reflexný vývin a hipokampálnu neurogenézu u mláďat oboch pohlaví, ale SNC80 potláča hipokampálnu excitabilitu novorodených mláďat. Chronický stres matiek podobne znižuje excitabilitu v hipokampe potomstva po narodení. Počas dospievania potomstvo stresovaných matiek vykazovalo znaky hyperaktivity a počas dospelosti znaky úzkosti. Tieto zmeny sme pozorovali iba u samcov. V modele subchronického stresu u dospelých zvierat podávanie naltrindolu potencovalo sekréciu aldosterónu, znižovalo génovú expresiu BDNF v

hipokampe a zvyšovalo plazmatické koncentrácie kopeptínu, stabilného prekursora hormónu vazopresínu. Pravdepodobne aktivácia δ -opioidných receptorov endogénnymi ligandami má pozitívny vplyv na hipokampálnu expresiu dôležitého neurotrofného faktora BDNF.

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

We have analyzed effects of δ -opioid receptor (DOR) ligands on the level of individual neurons in vitro and in vivo, and on the level of whole organism. Acute in vitro application of both a DOR agonist SNC80 and a DOR antagonist naltrindole moderately inhibited hippocampal excitability by a DOR-independent mechanism. Chronic application of SNC80 stimulated, while that of naltrindole suppressed, spontaneous activity of hippocampal neurons through a DOR-dependent pathway. This effect was observed in females only. Acute in vivo application of SNC80 suppressed the excitability of glutamate neurons, serotonergic neurons, and dopamine neurons by a DOR-dependent mechanism. Chronic application of SNC80 stimulated excitability of glutamate neurons while it did not alter excitability of serotonergic neurons. We suggested that an acute effect is mediated by an increase in serotonin concentration which stimulates 5-HT_{1A} receptors, while the chronic one is due to desensitization of 5-HT_{1A} receptors. Prenatally applied SNC80 or naltrindole did not alter reproductive parameters like maternal behavior, neuromotoric and reflex development, and hippocampal neurogenesis in offsprings, but SNC80 suppressed hippocampal excitability in newborn pups. Similarly, chronic maternal stress suppressed hippocampal excitability of newborn pups. Male offsprings demonstrated hyperactivity during adolescence and anxiety-like behavior in adulthood. In a subchronic stress model in adult animals naltrindole potentiated aldosterone secretion, suppressed BDNF expression in hippocampus, and increased plasma level of copeptin, a stable precursor of vasopressine hormone. We suggest that an activation of DORs by endogenous ligands positively affects hippocampal expression of an important neurotrophic factor BDNF.