

Záverečná karta projektu

Názov projektu Evidenčné číslo projektu **APVV-15-0455**

Farmakologické ovplyvnenie glukózovej toxicity pri diabete typu 2

Zodpovedný riešiteľ **RNDr. Magdaléna Májeková, PhD.**

Príjemca **Centrum experimentálnej medicíny SAV**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

Centrum experimentálnej medicíny SAV
Ústav experimentálnej farmakológie a toxikológie
Dúbravská cesta 9
841 04 Bratislava
Slovenská republika

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

Hostos College, City University of New York, USA
Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, Gazi University, Ankara, Turkey
Departamento de Biología, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, Mexico
Institute of Pharmacognosy, Interdisciplinary Excellence Centre, University of Szeged, Eötvös u. 6, 6720 Szeged, Hungary.
Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Kralove, Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmaceutical Analysis, Hradec Kralove, Czech Republic.
Department of Medical Chemistry and Biochemistry, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University, Olomouc, Czech Republic

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

Udelený patent

ŠTEFEK, Milan - BALLEKOVÁ, Jana - ŠOLTÉSOVÁ PRNOVÁ, Marta - MÁJEKOVÁ, Magdaléna. Použitie 5-karboxymetyl-1,2,3,4-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indolov a farmaceutický prostriedok s ich obsahom : udelenie patentu č. 288725 (09.12.2019), patentová prihláška značky spisu PP 50049-2016, (02.08.2016). Druh dokumentu: B6. M P T: A61K 31/00, A61P 9/00, A61P 13/00, A61P 15/00, A61P 19/00, A61P 25/00, A61P 27/00, A61P 35/00. Majiteľ patentu: Ústav experimentálnej farmakológie a toxikológie SAV, Dúbravská cesta 9, 841 04 Bratislava, SK. Banská Bystrica : Úrad priemyselného vlastníctva Slovenskej republiky, 2019.14s.

Podané patenty

. ŠTEFEK, Milan - BALLEKOVÁ, Jana - ŠOLTÉSOVÁ PRNOVÁ, Marta - MÁJEKOVÁ, Magdaléna. Použitie 5-karboxymetyl-1,2,3,4-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-b]indolov a farmaceutický prostriedok s ich obsahom : patentová prihláška PP 50049-2016, dátum podania prihlášky: 02.08.2016, medzinárodné patentové triedenie: A61K31/00 verzia MPT: 16, Prihlasovateľ: Ústav experimentálnej farmakológie a toxikológie SAV, Dúbravská cesta 9, 841 04 Bratislava, SK. Banská Bystrica : Úrad priemyselného vlastníctva Slovenskej republiky, 2019.14s.

republiky, 2016.

ŠTEFEK, Milan - KOVÁČIKOVÁ, Lucia - ŠOLTÉSOVÁ PRNOVÁ, Marta - ADDOVÁ, Gabriela - BOHÁČ, A. Zlúčenina cementirestat disulfid, prekursor inhibítora aldoketoreduktáz, spôsob jeho prípravy, farmaceutický prostriedok s jeho obsahom a jeho použitie : patentová prihláška PP 50074-2020, dátum podania prihlášky: 14.12.2020. Banská Bystrica : Úrad priemyselného vlastníctva Slovenskej republiky, 2020. 25 s.

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

BALLEKOVÁ, Jana - ŠOLTÉSOVÁ PRNOVÁ, Marta - MÁJEKOVÁ, Magdaléna - ŠTEFEK, Milan. Does inhibition of aldose reductase contribute to the anti-inflammatory action of setipiprant? In *Physiological Research*, 2017, vol. 66, no. 4, p. 687-693.

MÁJEKOVÁ, Magdaléna - BALLEKOVÁ, Jana - PRNOVÁ, Marta - ŠTEFEK, Milan. Structure optimization of tetrahydropyridoinole-based aldose reductase inhibitors improved their efficacy and selectivity. In *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2017, vol. 25, no. 24, p. 6353-6360.

MÁJEK, P, Krupcik, J, Breitbach, Z, et al. Determination of the interconversion energy barrier of three novel pentahelicene derivative enantiomers by dynamic high resolution liquid chromatography. *Journal of Chromatography B*. 2017, 1051. 60-67.

VISKUPIČOVÁ, Jana - ŽIŽKOVÁ, Petronela - RAČKOVÁ, Lucia - HORÁKOVÁ, Ľubica. Pycnogenol cytotoxicity in pancreatic INS-1E β cells induced by calcium dysregulation. In *Phytotherapy Research*, 2017, vol. 31, no. 11, p. 1702-1707.

HORÁKOVÁ, Ľubica. New strategies focused on endoplasmic reticulum for treatment of human diseases. In *Medical Research and Innovations: open access*, 2017, vol. 1, no. 3, p. 1. ISSN 2514-3700.

NOVÁK, David - VISKUPIČOVÁ, Jana - ZATLOUKALOVÁ, Martina - HEGER, Vladimír - MICHÁLIKOVÁ, Silvia - MÁJEKOVÁ, Magdaléna - VACEK, Jan. Electrochemical behavior of sarco/endoplasmic reticulum Ca-ATPase in response to carbonylation processes. In *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 2018, vol. 812, p. 258-264.

ŽIŽKOVÁ, Petronela - VISKUPIČOVÁ, Jana - HEGER, Vladimír - RAČKOVÁ, Lucia - MÁJEKOVÁ, Magdaléna - HORÁKOVÁ, Ľubica. Dysfunction of SERCA pumps as novel mechanism of methylglyoxal cytotoxicity. In *Cell Calcium*, 2018, vol. 74, p. 112-122.

ŠOLTÉSOVÁ PRNOVÁ, Marta - ŠVÍK, Karol - BEZEK, Štefan - KOVÁČIKOVÁ, Lucia - KARASU, Çimen - ŠTEFEK, Milan**. 3-Mercapto-5H-1,2,4-Triazino[5,6-b] Indole-5-Acetic Acid (Cementirestat) Alleviates Symptoms of Peripheral Diabetic Neuropathy in Zucker Diabetic Fatty (ZDF) Rats: A Role of Aldose Reductase. In *Neurochemical Research*, 2019, vol. 44, no. 5, p. 1056-1064.

HEGER, Vladimír - BENEŠOVÁ, Barbora - VISKUPIČOVÁ, Jana - MÁJEKOVÁ, Magdaléna - ZOOFISHAN, Zoofishan - HUNYADI, Attila - HORÁKOVÁ, Ľubica**. Phenolic Compounds from *Morus nigra* Regulate Viability and Apoptosis of Pancreatic β -Cells Possibly via SERCA Activity. In *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 2020, vol. 11, no. 5, p. 1006-1013.

HLAVÁČ, Matúš - KOVÁČIKOVÁ, Lucia - ŠOLTÉSOVÁ PRNOVÁ, Marta - ŠRAMEL, Peter - ADDOVÁ, Gabriela - MÁJEKOVÁ, Magdaléna - HANQUET, Gilles - BOHÁČ, A. - ŠTEFEK, Milan**. Development of Novel Oxotriazinoindole Inhibitors of Aldose Reductase: Isosteric Sulfur/Oxygen Replacement in the Thioxotriazinoindole Cementirestat Markedly Improved Inhibition Selectivity. In *Journal of Medicinal Chemistry*, 2020, vol. 63, no. 1, p. 369-381.

KUČEROVÁ-CHLUPÁČOVÁ, Marta** - HALÁKOVÁ, Dominika - MÁJEKOVÁ, Magdaléna - TREML, Jakub - ŠTEFEK, Milan - ŠOLTÉSOVÁ PRNOVÁ, Marta. (4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)acetic acids as potent and selective aldose reductase inhibitors. In *Chemico-biological interactions*, 2020, vol. 332, art. no. 109286.

SILVA, Daniel Botelho - MENDES, Eduarda - SUMMERS, Eleanor J - NECA, Ana - JACINTO, Ana C. - REIS, Telma - AGOSTINHO, Paula - BOLEA, Irene - JIMENO, Luisa M. - MATEUS, Luisa M. - OLIVEIRA-CAMPOS, Ana M.F. - UNZETA, Mercedes - MARCO-CONTELLAS, José - MÁJEKOVÁ, Magdaléna - RAMSAY, Rona R.** - CARREIRAS, Carmo M.**. Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling of nitrile-containing compounds: Exploring multiple activities as anti-Alzheimer agents. In *Drug Development Research*, 2020, vol. 81, no. 2, p. 215-231.

ŠOLTÉSOVÁ PRNOVÁ, Marta - MEDINA-CAMPOS, Omar Noel - PEDRAZA-CHAVERRI, José - COLIN-GONZÁLES, Ana Laura - PIEDRA-GARCIA, Francisco - RANGEL-LÓPEZ,

Edgar - KOVÁČIKOVÁ, Lucia - CEYLAN-ISIK, Asli F. - KARASU, Çimen - SANTAMARIA, Abel - ŠTEFEK, Milan**. Antioxidant Mechanisms in the Neuroprotective Action of Cemtirestat: Studies in Chemical Models, Liposomes and Rat Brain Cortical Slices. In *Neuroscience*, 2020, vol. 443, p. 206-217.

ŠOLTÉSOVÁ PRNOVÁ, Marta - KOVÁČIKOVÁ, Lucia - ŠVÍK, Karol - BEZEK, Štefan - ELMAZOGLU, Zübeyir - KARASU, Çimen - ŠTEFEK, Milan**. Triglyceride-lowering effect of the aldose reductase inhibitor cemtirestat - another factor that may contribute to attenuation of symptoms of peripheral neuropathy in STZ-diabetic rats. In *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 2020, vol. 393, no. 4, p. 651-661.

ŠOLTÉSOVÁ PRNOVÁ, Marta** - RAČKOVÁ, Lucia - KOVÁČIKOVÁ, Lucia - BALLEKOVÁ, Jana - VISKUPIČOVÁ, Jana - MICHÁLIKOVÁ, Silvia - TASKOPARAN, Betül - ELMAZOGLU, Zübeyir - LANIŠNIK RIŽNER, Tea - KARASU, Çimen - BANERJEE, Sreeparna - ŠTEFEK, Milan. General toxicity assessment of the novel aldose reductase inhibitor cemtirestat. In *Interdisciplinary toxicology*, 2019, vol. 12, no. 3, p. 120-128.

RODRÍGUEZ, Yoel - MÁJEKOVÁ, Magdaléna**. Structural Changes of Sarco/Endoplasmic Reticulum Ca²⁺-ATPase Induced by Rutin Arachidonate: A Molecular Dynamics Study. In *Biomolecules : Open Access Journal*, 2020, vol. 10, no. 2, art. no. 214. ISSN 2218-273X. <https://doi.org/10.3390/biom10020214>

Uplatnenie výsledkov projektu

Výsledky projektu rozšírili vedomosti o možnom terapeutickom pôsobení látok - inhibítorov aldózareduktázy. Látky, ktoré majú navyše antioxidantné vlastnosti, môžu výrazne ovplyvniť progresiu diabetických komplikácií. Látka cemtirestat dokázala spomaliť rozvoj periférnej neuropatie a znížiť hladinu triglyceridov v plazme. Ligandy SERCA proteínu môžu pôsobiť cez ovplynenie protonácie aminokyselín vo svojom okolí. Výsledky sa môžu uplatniť pri terapii diabetických komplikácií, spomalení rozvoja diabetu. Výsledky sa môžu uplatniť pri navrhovaní nových látok na moduláciu vápnikovej pumpy SERCA.

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

Zistili sme, že metylglyoxal poškodzuje pankreatické beta bunky a tým znižuje ich viabilitu. Jeho pôsobenie dokážu obmedziť látky s dobrými antioxidantnými vlastnosťami. Inhibítory aldózareduktázy dokážu obmedziť akumuláciu sorbitolu v periférnom nerve a v krvinkách pri 10-dňovom pokuse in vivo. Pri dlhodobom pokuse dokázala látka cemtirestat výrazne zlepšiť prejavy periférnej neuropatie a to rovnako u ZDF, ako aj STZ modeli diabetu u potkanov. Pri STZ modeli diabetu navyše cemtirestat významne znížil hladinu triglyceridov v plazme. Pri oboch modeloch znížil hladinu reaktívnych foriem TBARS v plazme, čo dokazuje jeho schopnosť pôsobiť ako antioxidant in vivo. Schopnosť eliminovať reaktívne formy kyslíka preukázal cemtirestat aj na lipozómoch a na rezoch mozgovej kôry ex vivo. Navrhli a získali sme ďalšie látky schopné inhibovať aldózareduktázu - deriváty pyridoindolu a kyslíkaté analógy cemtirestatu. Najsilnejší inhibitor mal hodnotu IC₅₀ 12.6 nM. Zistili sme, že ligandy viažúce sa na vápnikovú pumpu SERCA môžu ovplyvniť jej konformáciu ovplyvnením protonácie aminokyselín vo svojom okolí.

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

We found that methylglyoxal impairs pancreatic beta cells and lowers their viability. The negative effect of methylglyoxal was attenuated by strong antioxidants. Inhibitors of aldose reductase are able to prevent accumulation of sorbitol in peripheral nerve and red cells in the framework of 10-days in vivo experiment with rats. We have performed two long-term in vivo experiments with rats - ZDF and STZ model of diabetes. Compound cemtirestat was able to attenuate the symptoms of peripheral neuropathy in both model and to decrease significantly level of triglycerides in plasma in STZ model. In both models the levels of TBARS were decreased by cemtirestat, what indicates its potential to act as antioxidant in vivo. Cemtirestat showed the ability to eliminate reactive oxygen species in liposomes and rat brain cortical slices ex vivo. We designed and obtained novel compounds able to inhibit aldose reductase - pyridoindole derivatives and oxygen analogs of cemtirestat. The value of IC₅₀ for the most efficient inhibitor was 12.6 nM. We found that ligands interacting with calcium pump SERCA can affect its conformation by influencing the protonation of

surrounding aminoacids.