



Záverečná karta projektu

Názov projektu

Evidenčné číslo projektu

APVV-18-0336

Inovatívne prístupy v toxikológii starnutia

Zodpovedný riešiteľ **Ing. Lucia Račková, PhD.**

Príjemca **Centrum experimentálnej medicíny SAV, v. v. i.**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

Centrum experimentálnej medicíny SAV, v.v.i.
Chemický ústav SAV, v.v.i.

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

Projekt nemal zahraničnú partnerskú organizáciu.
Zahraničné spolupráce v rámci realizácie projektu:
Farmaceutická fakulta, Ústav farmakognózie, Maďarsko
Fyziologický ústav Akadémie vied Českej Republiky
Partnerské pracoviská konzorcia projektu Horizon 2020 H2020-MSCA-ITN-2018
NOVA School of Science and Technology/Universidade NOVA de Lisboa (FCT-NOVA)

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

V projekte neboli plánované ani udelené patenty/podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory.

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

1. VRZOŇOVÁ, Romana** - ČÍŽOVÁ, Alžbeta - RAČKOVÁ, Lucia - MEČÁROVÁ, Jana - BIELIKOVÁ, Sandra - BYSTRICKÝ, Slavomír. Molar-mass-dependent antibacterial activity of cationic dextran derivatives against resistant nosocomial pathogens. In International Journal of Biological Macromolecules, 2023, vol., 235, art. no. 123854. ISSN 0141-8130. (2022: 8.025 - IF, Q1 - JCR, 1.1 - SJR, Q1 - SJR). Dostupné na: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.123854> Typ: ADCA
2. RAČKOVÁ, Lucia** - CSEKES, Erika. Redox aspects of cytotoxicity and anti-neuroinflammatory profile of chloroquine and hydroxychloroquine in serum-starved BV-2 microglia. In Toxicology and applied pharmacology, 2022, vol. 447, art. no. 116084. (2021: 4.460 - IF, Q2 - JCR, 0.811 - SJR, Q1 - SJR). ISSN 0041-008X. Dostupné na: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2022.116084> Typ: ADCA
3. RAČKOVÁ, Lucia** - MACH, Mojmir - BRNOLIAKOVÁ, Zuzana. An update in toxicology of ageing. In Environmental Toxicology and Pharmacology, 2021, vol. 84, art. no. 103611. (2020: 4.860 - IF, Q1 - JCR, 0.924 - SJR, Q1 - SJR, karentované - CCC). (2021 - Current Contents). ISSN 1382-6689. Dostupné na: <https://doi.org/10.1016/j.etap.2021.103611> Typ: ADCA
4. CSEKES, Erika** - RAČKOVÁ, Lucia**. Skin Aging, Cellular Senescence and Natural Polyphenols. In International Journal of Molecular Sciences, 2021, vol. 22, no. 23, 51 p., art.

- no. 12641. (2020: 5.923 - IF, Q1 - JCR, 1.455 - SJR, Q1 - SJR, karentované - CCC). (2021 - Current Contents). ISSN 1422-0067. Dostupné na: <https://doi.org/10.3390/ijms222312641>
Typ: ADCA
5. 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. (2019: 6.170 - IF, Q1 - JCR, 1.841 - SJR, Q1 - SJR). ISSN 0891-5849. Typ: ADCA
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.030>
6. CSEKES, Erika - VÁGVÖLGYI, Máté - HUNYADI, Attila - RAČKOVÁ, Lucia**. Protoflavones in melanoma therapy: Prooxidant and pro-senescence effect of protoapigenone and its synthetic alkyl derivative in A375 cells. In *Life Sciences*, 2020, vol. 260, art. no. 118419. (2019: 3.647 - IF, Q2 - JCR, 1.031 - SJR, Q1 - SJR). ISSN 0024-3205. Typ: ADCA <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118419>
7. RAČKOVÁ, Lucia** - CSEKES, Erika. Proteasome Biology: Chemistry and Bioengineering Insights. In *Polymers : Open Access Polymer Science Journal*, 2020, vol. 12, no. 12, art. no. 2909, [58] p. (2019: 3.426 - IF, Q1 - JCR, 0.704 - SJR, Q1 - SJR). ISSN 2073-4360. Typ: ADCA <https://doi.org/10.3390/polym12122909>
8. 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. (3.311 - IF2018, Typ: ADMA) <https://doi.org/10.1007/s12640-019-00071-5>
9. KODRÍKOVÁ, Rebeka - PAKANOVÁ, Zuzana - KRCHŇÁK, Maroš - ŠEDIVÁ, Mária - ŠESTÁK, Sergej - KVĚTOŇ, Filip - BEKE, Gábor - ŠALIGOVÁ, Anna - SKALICKÁ, Katarína - BRENNEROVÁ, Katarína - JANČOVÁ, Emília - BARÁTH, Peter - MUCHA, Ján - NEMČOVIČ, Marek. N-Glycoprofiling of SLC35A2-CDG: Patient with a Novel Hemizygous Variant. In *Biomedicines*, 2023, vol. 11, no.580, art. no. 11020580. ISSN 2227-9059. (2022: 4.7 - IF, Q1 - JCR, 0.897 - SJR, Q1 - SJR) <https://doi.org/10.3390/biomedicines11020580>
Typ: ADCA

Uplatnenie výsledkov projektu

Jednalo sa o projekt základného výskumu, pri ktorom sa neočakávalo priame uplatnenie v priemyselnej alebo spoločenskej praxi. Získané poznatky o vplyve parentálnych stravovacích návykov na rýchlosť starnutia a rozvoji s ním spojených ochorení v potomstve však môžu prispieť k návrhu účinných preventívnych a liečebných stratégií. Podarilo sa nám metodicky prispieť k trendu vývoja najmodernejších bioanalytických techník pre detekciu glykánových biomarkerov metabolických a civilizačných ochorení na animálnych modeloch. In vitro modely bunkového starnutia a identifikované glykoprofily možno využiť pre ďalšie štúdium mechanizmov starnutia ako aj v oblasti toxikológie starnutia. Optimalizované metódy izolácie celulórných glykánov možno aplikovať aj v prípade analýzy kultúr buniek získaných z patientskych biopsií. S využitím najmä in vitro modelov sme pre viaceré látky prírodného, semisyntetického a syntetického pôvodu identifikovali protizápalový, antineuroinflamačný, antisenescentný, alebo protinádorový účinok a charakterizovali jeho mechanizmus. Tieto výstupy a poznatky môžu mať využitie pri vývoji terapií a prevencií ochorení sprevádzajúcich starnutie. Vygenerované výsledky prispeli k realizácii 9 dizertačných prác a 2 diplomových prác, podmienili vznik 11 pôvodných vedeckých prác in extenso v prevažne v kvalitných zahraničných časopisoch indexovaných vo WoS a 4 prehľadných vedeckých článkov s dobrým citačným ohlasom.

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

K výstupom projektu patrí generovanie originálnych poznatkov, ktoré objasňujú mechanizmy starnutia na bunkovej a organizmovej úrovni. Prispievajú k pochopeniu významu stravovacieho režimu rodičov v rozvoji metabolických ochorení sprevádzajúcich starnutie, v programovaní rýchlosti starnutia ako aj dĺžky života jedinca. Vysokotuková diéta podávaná rodičom sa v našich štúdiách ukázala ako rizikový faktor pre rozvoj obezity v dospelosti, zhoršenie kardiometabolických parametrov, zápalových markerov, skrátenie dĺžky života u samcov a rozvoj nádorových ochorení u samíc. Z hodnotenia sérových metabolických analytov v rodičovskej generácii ako aj u potomstva tiež vyplýva, že samice sú citlivejšie na dysreguláciu metabolickej rovnováhy vyvolanú vysokotukovou diétou. Proliferatívne

vyčerpanie ako aj oxidačný stres viedli k rozvoju rovnakých štandardných znakov senescencie v kultúrach normálnych ľudských fibroblastov. Avšak každý typ senescencie vykazoval špecifické zmeny v zastúpení identifikovaných štruktúr N-glykánov v porovnaní s kontrolnými bunkami. Experimenty a analýzy in vivo obmedzené z dôvodu pandemických opatrení a zmien v systéme verejného obstarávania boli kompenzované realizáciou vhodných alternatív. Výsledky našej štúdie s využitím SHR potkanov naznačujú, že genetická predispozícia metabolickej poruchy môže mať významný vplyv na patologické zmeny N-glykoprotílu séra (zníženie vysoko-manózoých a zvýšenie sialylovaných a tri-anténnych N-glykánov s fukózou). In vitro modely bunkovej senescencie aj séra ľudí rôzneho veku vykazovali analogické zmeny týkajúce sa najmä zvýšenia zastúpenia vysokomanózoých glykánov so zvyšujúcim sa vekom, resp. bunkovým starnutím. Tieto výsledky naznačujú aj možnosť úspešného ďalšieho využitia modelov bunkového starnutia in vitro. Projekt prispel k pochopeniu mechanizmov ochranného účinku známych aj nových účinných zlúčenín (ako kvercetín, protoapigenón a ich nové deriváty, lawsón, hydroxychlorochín) využiteľných pri terapii a prevencii ochorení sprevádzajúcich starnutie.

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

The outputs of the project include the generation of original knowledge that sheds light on the mechanisms of aging at the cellular and organismal levels. They contribute to the understanding of the importance of the dietary regime of parents in the development of metabolic diseases accompanying aging, in programming the speed of aging as well as the length of an individual's life. In our studies, a high-fat diet administered to parents was shown to be a risk factor for the development of obesity in adulthood, deterioration of cardiometabolic parameters, inflammatory markers, shortening of life expectancy in males, and development of cancer in females. The evaluation of serum metabolic analytes in the parental generation as well as in the offspring also shows that females are more sensitive to the dysregulation of metabolic balance induced by a high-fat diet. Proliferative exhaustion, as well as oxidative stress, led to the development of the same standard markers of senescence in cultures of normal human fibroblasts. However, each type of senescence showed specific changes in the proportion of identified N-glycan structures compared to control cells. In vivo experiments and analyses limited due to pandemic measures and changes in the public procurement system were compensated by the implementation of suitable alternatives. The results of our study using SHR rats suggest that genetic predisposition to metabolic disorder may have a significant impact on pathological changes in serum N-glycoprotile (reduction of high-mannose and increase in sialylated and triantennary N-glycans with fucose). In vitro models of cellular senescence as well as serum of people of different ages showed analogous changes concerning mainly the increase in the proportion of high-mannose glycans with cellular aging and increasing age, respectively. These results also indicate the possibility of successful further use of cellular aging models in vitro. The project contributed to the understanding of the mechanisms of the protective effect of known and new active compounds (such as quercetin, protoapigenone and their novel derivatives, lawsone, hydroxychloroquine) useful in the therapy and prevention of diseases accompanying aging.