



## Záverečná karta projektu

Názov projektu

Evidenčné číslo projektu

**APVV-18-0548**

**Úloha matrixových metaloproteináz v patofyziológii ochorení kardiovaskulárneho systému a ich vzťah k bunkovej redoxnej signalizácii.**

Zodpovedný riešiteľ **RNDr. Miroslav Barančík, DrSc.**

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

### Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

Centrum experimentálnej medicíny SAV, v. v. i.

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

1. Biochemistry Department, Faculty of Pharmacy, Ege University, Izmir, Turkey (tím vedený - Dr. Güliz Armagan).
2. Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, Semmelweis University, Budapest, Hungary (tím vedený - Prof. Peter Ferdinandy).

### 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

1. BOŤANSKÁ, Barbora - BARTEKOVÁ, Monika - FERENCZYOVÁ, Kristína - FOGARASSYOVÁ, Mária - KINDERNAY, Lucia - BARANČÍK, Miroslav. Matrix Metalloproteinases and Their Role in Mechanisms Underlying Effects of Quercetin on Heart Function in Aged Zucker Diabetic Fatty Rats. In International Journal of Molecular Sciences, 2021, vol. 22, art. no. 4457. (2020: 5.923 - IF, Q1 - JCR, 1.455 - SJR, Q1 - SJR, karentované - CCC). (2021 - Current Contents). ISSN 1422-0067. Typ: ADCA
2. 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. Antioxidants, 2020, vol. 9, iss. 6, p. E546. (2019: 5.014 - IF, Q1 - JCR, 1.100 - SJR, Q1 - SJR). (2020 - WOS, SCOPUS). ISSN 2076-3921. Typ: ADMA
3. BOŤANSKÁ, Barbora - PECNÍKOVÁ, Viktória - FOGARASSYOVÁ, Mária - BARANČÍK, Miroslav. The Role of Heat Shock Proteins and Autophagy in Mechanisms Underlying Effects of Sulforaphane on Doxorubicin-Induced Toxicity in HEK293 Cells. In Physiological Research, 2023, vol. 72, suppl. 1, p. S47-59. ISSN 0862-8408. Typ: ADCA
4. FERENCZYOVÁ, Kristína - KALOČAYOVÁ, Barbora - KINDERNAY, Lucia -

JELEMENSKÝ, Marek - BALIŠ, Peter - BERÉNYIOVÁ, Andrea - ZEMANČÍKOVÁ, Anna - FARKAŠOVÁ, Veronika - SÝKORA, Matúš - TÓTHOVÁ, Ľubomíra - JASENOVEC, Tomáš - RADOŠINSKÁ, Jana - TÖRÖK, Jozef - ČAČANYIOVÁ, Soňa - BARANČÍK, Miroslav - BARTEKOVÁ, Monika. Quercetin Exerts Age-Dependent Beneficial Effects on Blood Pressure and Vascular Function, But Is Inefficient in Preventing Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury in Zucker Diabetic Fatty Rats. In *Molecules*, 2020, vol. 25, iss. 1, pii: E187. ISSN 1420-3049. Typ: ADCA

5. KOLLÁROVÁ, Marta - PÜZSEROVÁ, Angelika - BALIŠ, Peter - RADOŠINSKÁ, D. - TÓTHOVÁ, Ľubomíra - BARTEKOVÁ, Monika - BARANČÍK, Miroslav - RADOŠINSKÁ, Jana. Age- and PhenotypeDependent Changes in Circulating MMP-2 and MMP-9 Activities in Normotensive and Hypertensive Rats. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, vol. 21, art. no. 7286. (2019: 4.556 - IF, Q1 -JCR, 1.317 - SJR, Q1 - SJR, karentované - CCC). ISSN 1422-0067. Typ: ADCA

### **Uplatnenie výsledkov projektu**

Matrixové metaloproteinázy (MMP) majú významnú úlohu v rozvoji patologických stavov spojených s remodeláciou extracelulárnej matrix. V rámci kardiovaskulárneho systému majú niektoré formy MMP dôležitú úlohu v patologických stavoch spojených s oxidačným stresom a zmenami v bunkovej redoxnej signalizácii. Zmeny v ich aktivitách úzko súvisia s patologickou remodeláciou myokardu a výskytom fibrilácie predsiení. Významne zvýšené aktivity cirkulujúcej MMP-2 boli pozorované nielen pri spojených s rozvojom diabetu (experimentálny model diabetických ZDF potkanov) a po účinkoch aplikácie doxorubicínu (DOX), ale taktiež pri ischemicko-reperfúznom poškodení, ktoré vzniká v počas transplantácie srdca, ako aj u pacientov s výskytom atriálnych fibrilácií (AF) a diagnostikovanou nealkoholovou steatózou pečene (NAFLD). To poukazuje na dôležitosť sledovania zmien aktivity MMP-2, ako potenciálneho plazmatického biomarkera rozvoja spomínaných patologických stavov. Pri výskyte atriálnych fibrilácií má dôležitú úlohu aj MMP-9. Výsledky projektu poukazujú na dôležitú úlohu MMP-2 a MMP-9 ako potenciálnych biomarkerov a dokumentujú, že zvýšený výskyt arytmií a závažnosť ochorenia sú spojené so zvýšenými aktivitami cirkulujúcich MMP-2 a MMP-9. Monitoring zmien v aktivitách MMP v krvi (plazme) má teda významnú úlohu pri sledovaní rozvoja a závažnosti patologických stavov. Významným výsledkom s potenciálnym využitím je zistenie, že na negatívnych zmenách funkčných parametrov srdca v dôsledku rozvoja patologických stavov, ako je diabetes, sa môže okrem uvedených matrixových metaloproteináz podieľať aj MMP-28. Výsledky projektu poukazujú na možnosti pozitívneho ovplyvňovania patofyziologických stavov spojených s nežiadúcimi zmenami v aktivitách MMP s terapiou využívajúcou látky s antioxidačnými účinkami, a to aj prostredníctvom ovplyvňovania antioxidačného obranného systému bunky, čo je spojené so zmenami v aktivácii vnútrobunkovej (Akt kináza) a redoxnej (Nrf-2) signalizácie.

Z výsledkov projektu majú potenciálne významné uplatnenie pozorované zmeny v matrixových metaloproteinázach pri kardiovaskulárnych ochoreniach, a to vo vzťahu k medzibunkovej komunikácii sprostredkovanej konexínom-43. Konexín-43 má významnú úlohu pri ochrane voči malígnym arytmiám a jeho funkcia je úzko spojená s remodeláciou a fibrotizáciou tkaniva srdca vyvolanú účinkami pôsobenia matrixových metaloproteináz. Abnormality vo funkcii srdcového konexínu-43 v dôsledku remodelácie srdca zvyšujú riziko vzniku závažných arytmií, ktoré sú spojené s poškodením funkcie medzibunkových spojení v kardiomyocytoch. Výsledky projektu poukazujú na to, že podávanie látok s antioxidačnými účinkami má významnú úlohu pri ochrane srdca voči malígnym arytmiám vyvolaným remodeláciou a fibrotizáciou tkaniva, kde majú úlohu účinky pôsobenia MMP. Ochranné účinky týchto látok sú úzko prepojené s potláčaním aktivity MMP (predovšetkým MMP-2 a MMP-9) a obnovou funkcie proteínu medzibunkových spojení, konexínu-43.

Výsledky projektu majú uplatnenie pri hľadaní možností znižovania negatívnych dopadov nežiadúcich zmien v aktivitách MMP na kardiovaskulárny systém a celý organizmus. Umožňujú tiež obrátiť pozornosť na cielené ovplyvňovanie špecifických regulačných proteínov, ktoré boli identifikované pri skúmaní účinkov terapií v rámci projektu.

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

Zámerom projektu bolo sledovanie úlohy matrixových metaloproteináz (MMP) v patofyziológii ochorení kardiovaskulárneho systému a ich vzťah k bunkovej redoxnej signalizácii. Výsledky poukázali na dôležitú úlohu MMP (hlavne MMP-2, MMP-9 a MMP-28) ako potenciálnych biomarkerov rozvoja patologických stavov. Zvýšené aktivity cirkulujúcej MMP-2 boli zistené pri viacerých patologických stavoch: i) diabetes, ii) účinok doxorubicínu (DOX), iii) hypertenzia, iv) rádiácia, v) u pacientov s výskytom atriálnych fibrilácií a diagnostikovanou nealkoholovou steatózou pečene. Výsledky poukazujú na rozdielnú úlohu jednotlivých MMP v patofyziológii vyvolanej diabetom a DOX. Kým v prípade MMP-2 dochádza v oboch prípadoch k aktivácii, pri MMP-28 je rozvoj diabetu spojený so znižovaním hladín. Podávanie kvercetínu (KVE) viedlo k potláčaniu negatívnych vplyvov diabetu a DOX na MMP a superoxiddismutázu (SOD). Získané dáta ukázali, že pri účinkoch DOX malo podávanie KVE pozitívny účinok aj z hľadiska ochrany srdca, u ZDF potkanov takéto pozitívne účinky KVE pozorované neboli. Dôležitú úlohu pri ochrane voči malígnym arytmiám má podávanie látok s antioxidačnými účinkami, čo je spojené s potláčaním aktivity MMP-2 a obnovou funkcie proteínu medzibunkových spojení, konexínu-43. Analýza redoxnej signalizácie ukázala, že patologické zmeny vyvolané diabetom aj DOX sú spojené so zmenami funkcie Nrf-2 a ovplyvňovaním proteínov zahrnutých v ochrane bunky pred oxidačným stresom (SOD, beta-katenín). Do mechanizmov pôsobenia látok s antioxidačnými účinkami (KVE, sulforafan) je zapojená Akt kináza, ktorá má dôležitú úlohu v aktivácii antioxidačnej odpovede, a to aj cez moduláciu SOD. Predovšetkým pri účinkoch DOX sa javí byť vo vzťahu k MMP a redoxnej signalizácii dôležité zapojenie proteínov tepelného stresu (HSP60, HSP70 a HSP90) a proteínov zapojených do regulácie autofágie (Beclin-1, Atg proteíny).

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

The aim of the project was to investigate the role of matrix metalloproteinases (MMPs) in pathophysiology of cardiovascular system diseases and to determine their relation to cellular redox signaling. Results pointed to important role of MMPs (especially MMP-2, MMP-9, and MMP-28) as potential biomarkers of pathological states. Increased activities of circulating MMP-2 were found at several pathological conditions: i) diabetes, ii) effects of doxorubicin (DOX), iii) hypertension, iv) irradiation, v) patients with occurrence of atrial fibrillations and non-alcoholic fatty liver disease. The results point to different role of distinct MMPs in effects induced by diabetes and DOX. For MMP-2 are both diabetes and DOX associated with its activation. However, diabetes is associated with down-regulation of MMP-28. Application of quercetin (QCT) led to reversal of negative effects of diabetes and DOX on MMPs and superoxide dismutase (SOD). The data showed that in after exposure to DOX had QCT positive impact on cardiac protection. In diabetic ZDF rats were not observed such positive effects of QCT. Application of substances with antioxidant properties plays an important role in protection against malignant arrhythmias. This was associated with suppression of MMP-2 activity and with function restoration of connexin-43, a protein of intercellular connections. Analysis of redox signaling showed that pathological changes induced by both diabetes and DOX are associated with changes of Nrf-2 function and modulation of proteins involved in protection against oxidative stress (SOD, beta-catenin). Mechanism of antioxidant substances (QCT, sulforaphane) action involves Akt kinase. This enzyme plays important role in antioxidant response activation and that also through SOD modulation. In effects of DOX appears to be important, in a relation to MMPs and redox signaling, the involvement of heat stress proteins (HSP60, HSP70, and HSP90) and proteins involved in autophagy regulation (Beclin-1, Atg proteins).