



Záverečná karta projektu

Názov projektu

Evidenčné číslo projektu

APVV-19-0458

Konvergencia sérotonínu a rastových faktorov súvisiacich s pľúcnou hypertenziou v modulácii pravokomorovej funkcie a zlyhania

Zodpovedný riešiteľ **doc. PharmDr. Peter Křenek, PhD.**

Príjemca **Univerzita Komenského v Bratislave - Farmaceutická fakulta**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

Univerzita Komenského v Bratislave, Farmaceutická fakulta, Katedra farmakológie a toxikológie, Odbojárov 10, 83232 Bratislava

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

Nie je

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

Nie sú

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

Články v karentovaných časopisoch

Szmicseková K, Bies Piváčková L, Kiliánová Z, Slobodová L, Křenek P, Hrabovská A. Aortic butyrylcholinesterase is reduced in spontaneously hypertensive rats. *Physiol Res.* 2021 Nov 29;70(5):809-813. doi: 10.33549/physiolres.934669. Epub 2021 Sep 10. PMID: 34505519; PMCID: PMC8820528. (metodické prístupy projektu pomohli k realizácii tejto publikácie)

Malikova E, Kmecova Z, Doka G, Pivackova LB, Balis P, Trubacova S, Velasova E, Křenek P, Klimas J. Pioglitazone restores phosphorylation of downregulated caveolin-1 in right ventricle of monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2021 Nov 7:1-12. doi: 10.1080/10641963.2021.1996589. Epub ahead of print. PMID: 34747283.

Jarabicová I, Horváth C, Veľasová E, Bies Piváčková L, Vetešková J, Klimas J, Křenek P, Adameová A. Analysis of necroptosis and its association with pyroptosis in organ damage in experimental pulmonary arterial hypertension. *J Cell Mol Med.* 2022 May;26(9):2633-2645. doi: 10.1111/jcmm.17272

Články recenzovaných v zborníkoch

Leľková, K., Kmecová, Z., Vetešková, J., Veľasová, E., Bies Piváčková, L., Dóka, G., Křenek, P.: Relatívna expresia génov podieľajúcich sa na exporte a metabolizácii cAMP pri srdcovom zlyhavaní v monokrotalínom indukovanom modeli pľúcnej hypertenzie. *Pokroky vo farmakológii v Slovenskej republike XVII.* Univerzita Komenského v Bratislave, 2022, ISBN 978-80-223-5484-4 (online)

Leľková, K., Kmecová, Z., Vetešková, J., Podžubanová, M., Babál, P., Křenek, P., Klimas, J.: Relatívna expresia génov zodpovedných za transport sodíka a vody cez alveolárny epitel

v monokrotalínovom modeli pľúcnej hypertenzie. Pokroky vo farmakológii v Slovenskej republike XVIII. Univerzita Komenského v Bratislave, 2023, ISBN 978-80-223-5699-2 (online)

Stollárová, N., Bies Piváčková, L., Klimas, J., Křenek, P., Goncalvesová, E., Luknár, M., Dóka, G: Farmakogenetické testovanie pacientov s kardiopulmonálnymi ochoreniami. Pokroky vo farmakológii v Slovenskej republike XVIII. Univerzita Komenského v Bratislave, 2023, ISBN 978-80-223-5699-2 (online)

Abstrakty z konferencií

Hromníková, N, E Babiak, LB Pivackova, J Klimas, P Kreněk, E Goncalvesova, M Luknar, a G Doka. "The perspectives of pharmacogenetic testing implementation in patients with suspected primary pulmonary hypertension". INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL PHARMACY 45, č. 3 (jún 2023): 796–796.

Hromnikova, N, LB Pivackova, J Klimas, P Kreněk, E Goncalvesova, M Luknar, a G Doka. "BMP2, EDN1, SOX17 gene polymorphisms in patients with suspected pulmonary arterial hypertension". INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL PHARMACY 44, č. 6 (december 2022): 1539–40.

Jarabicová, I, C Horváth, E Velasová, LB Piváčková, J Veteskova, J Klimas, P Kreněk, a A Adameová. "Necroptosis, unlike pyroptosis mediates right ventricular damage in experimental pulmonary arterial hypertension". JOURNAL OF MOLECULAR AND CELLULAR CARDIOLOGY 173 (31. december 2022): S43–S43.

<https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2022.08.085>.

Jarabíková, I, C Horváth, E Velasová, LB Pivackova, J Veteskova, J Klimas, P Kreněk, a A Adameová. "Necroptosis, unlike pyroptosis mediates right ventricular damage in pulmonary arterial hypertension". CARDIOVASCULAR RESEARCH 118, č. SUPPL 1 (10. jún 2022).

<https://doi.org/10.1093/cvr/cvac066.208>.

Kmecova, Z, J Veteskova, K Zírova, LB Pivackova, G Doka, E Malíková, P Kreněk, et al. "CHANGES IN MUSCLE-SPECIFIC MICRORNAS ACCOMPANY TERMINAL STAGES OF MONOCROTALINE-INDUCED PULMONARY HYPERTENSION IN RAT". JOURNAL OF HYPERTENSION 39 (apríl 2021): E253–E253.

Lelková, K, E Velasova, Z Kmecova, J Veteskova, LB Pivackova, G Doka, P Babal, J Klimas, a P Kreněk. "Riociguat-INDUCED DOWNREGULATION OF GENES RESPONSIBLE FOR SODIUM TRANSPORT THROUGH THE ALVEOLAR EPITHELIUM IN THE MONOCROTALINE MODEL OF PULMONARY HYPERTENSION". JOURNAL OF HYPERTENSION 41 (jún 2023): E226–E226.

Velasova, E, K Lelkova, J Veteskova, Z Kmecova, M Marusakova, G Doka, LB Pivackova, J Klimas, a P Kreněk. "Riociguat normalizes altered lung expression of serotonin-related genes and renal damage markers in experimental pulmonary hypertension". EUROPEAN HEART JOURNAL 43 (október 2022): 1922–1922.

Zírova, K, Z Kmecova, J Veteskova, M Podzubanova, J Klimas, a P Kreněk. "ALTERED EXPRESSION OF LUNG EPITHELIAL ION AND FLUID TRANSPORTERS DURING PROGRESSION OF PULMONARY HYPERTENSION IN THE MONOCROTALINE MODEL". JOURNAL OF HYPERTENSION 39 (apríl 2021): E248–E248.

Stollárová (Hromníková) N, Babiak E, Bies Piváčková L, Klimas J, Křenek P, Goncalvesova E, Luknar M, Doka G: Pharmacogenetic testing of frequent polymorphisms of cytochrome p450 in patients with pulmonary arterial hypertension. ESCP23SY-1290. ESCP Aberdeen Symposium 2023: Innovations in Clinical Pharmacy Practice, Education and Research 31 Oct – 2 Nov 2023, Aberdeen, Scotland. (Dr. Stollárová získala ocenenie za najlepší poster konferencie.)

Bies Piváčková L, Stollárová (Hromníková) N, Babiak E, Klimas J, Křenek P, Goncalvesova E, Luknar M, Doka G: Patients with suspected pulmonary arterial hypertension who are carriers of the endothelin-1 gene polymorphism rs5370 have higher plasma endothelin-1 concentration compared to non-carriers. ESCP23SY-1461. ESCP Aberdeen Symposium 2023: Innovations in Clinical Pharmacy Practice, Education and Research 31 Oct – 2 Nov 2023, Aberdeen, Scotland

E. Malíková, E. Velasová, P. Bališ, B. Kalocayova, J. Vlkočíková, T. Jasenovec, P. Křenek, J. Klimas: Liečba pľúcnej hypertenzie inhibítorom mPGES-1 v alternatívnom monokrotalínovom modeli. 71. ČESKO–SLOVENSKÉ FARMAKOLOGICKÉ DNY, 14.6.-16.6.2023 Plzeň, Česká republika.

Uplatnenie výsledkov projektu

Výsledky projektu budú použité na prípravu publikácií, výchovu mladých vedeckých pracovníkov, budú generovať nové výskumné projekty.

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

V monokrotalínovom modeli pľúcnej artériovej hypertenzie u potkana sme analyzovali expresiu rastových faktorov TGF-beta1, HGF, NGF, PDGF, ich receptorov a sérotonínergických génov, v pravej komore a pľúcach v štádiu rozvinutej PAH, v terminálnom štádiu ochorenia, ako aj u potkanov liečených experimentálnou terapiou terbutalínom alebo pozitívnou kontrolou riociguátom. Stanovili sme aj expresiu markerov poškodenia pravej komory Nppb a plazmatické hladiny sérotonínu a NT-proBNP. Progresia orgánového poškodenia v tomto modeli zrejme úzko súvisí so zvýšenou expresiou rastových faktorov, ako aj rýchlosť limitujúceho enzýmu syntézy sérotonínu tryptofán hydroxylázy 1 (Tph1), cieľa rodatristat etylu, v pľúcach a so znížením expresie sérotonínového transportéra. Terapia mala priaznivý vplyv na Tph1 a sérotonínového receptora Htr1b a Htr2b v pľúcach. Zaznamenali sme pokles expresie TGFb1 a NGF, NGFR v pľúcach po riociguáte, v pravej komore sme pokles PDGFR po riociguáte aj terbutalíne. Podarilo sa naplniť hlavné ciele projektu. Zistili sme, že v MCT modeli v pravej komore dochádza k nekroptóze a v pľúcach nastáva pyroptóza. Hladina RIP3 by v plazme by mohla byť novým biomarkerom. Identifikovali sme MCT indukované zmeny v expresii transportérov kľúčových pre klírens alveolárnej tekutiny, ktoré môžu prispievať k tvorbe pleurálnych výpotkov. U pacientov s podozrením na PAH podstupujúcich pravokomorovú katetrizáciu sme zaznamenali pozitívnu asociáciu rs5730 génového polymorfizmu preproendotelínu-1 ako možného prediktora prekapilárnej PH. Šanca výskytu PAH je 20-násobne vyššia u nositeľov polymorfizmu v porovnaní s inými pacientmi bez potvrdenej PH.

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

In a monocrotaline model of pulmonary arterial hypertension in the rat, we analyzed the expression of the growth factors TGF-beta1, HGF, NGF, PDGF, their receptors, and serotonergic genes, in the right ventricle and lung at the stage of advanced PAH, at the terminal stage of the disease, and in rats treated with experimental terbutaline therapy or positive control with riociguat. We also determined the expression of markers of right ventricular Nppb damage and plasma levels of serotonin and NT-proBNP. The progression of organ damage in this model appears to be closely related to increased expression of growth factors as well as the rate-limiting enzyme of serotonin synthesis, tryptophan hydroxylase 1 (Tph1), a target of ethyl rhodotristat, in the lung and to decreased expression of the serotonin transporter. Therapy had a beneficial effect on Tph1 and the serotonin receptors Htr1b and Htr2b in the lung. We observed a decrease in TGFb1 and NGF, NGFR expression in the lungs after riociguat, and a decrease in PDGFR in the right ventricle after both riociguat and terbutaline. We were able to meet the main objectives of the project. We found that necroptosis occurs in the MCT model in the right ventricle and pyroptosis occurs in the lung. Plasma RIP3 could be a new biomarker. We identified MCT-induced changes in the expression of transporters key for alveolar fluid clearance that may contribute to the formation of pleural effusions. In patients with suspected PAH undergoing right ventricular catheterization, we observed a positive association of the rs5730 gene polymorphism of preproendothelin-1 as a possible predictor of precapillary PH. The odds of PAH are 20-fold higher in rs5730 carriers compared with other patients without confirmed PH.