

Formulár ZK - Záverečná karta projektu

Riešiteľ: prof. MUDR. Viktor Bauer, DrSc	Evidenčné číslo projektu: APVV-51-017905
Názov projektu: Molekulové mechanizmy pôsobenia nových liečiv ovplyvňujúcich oxidačný stres – významný etiopatogenetický faktor početných ochorení	

Na ktorých pracoviskách bol projekt riešený:	Slovenská akadémia vied <ul style="list-style-type: none"> • Ústav experimentálnej farmakológie • Ústav experimentálnej endokrinológie • Ústav pre výskum srdca • Chemický ústav
	Univerzita Komenského <ul style="list-style-type: none"> • Lekárska fakulta • Farmaceutická fakulta
	Slovenská technická univerzita <ul style="list-style-type: none"> • Fakulta chemickej a potravinovej technológie
Ktoré zahraničné pracoviská spolupracovali pri riešení (názov, štát):	Jikei Univerzita v Tokiu, Japonsko, Strathclyde Univerzita v Glasgowe, Veľká Británia
	Univerzita v Torine, Taliansko, Heinrich-Heine Univerzita v Dusseldorfe, Nemecko
	Aristotelova Univerzita v Thessalonikách, Grécko, Gazi Univerzita v Ankare, Turecko

Udelené patenty alebo podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory vychádzajúce z výsledkov projektu:	Šnirc, V., Bauer, V., Štolc, S., Bakardžiev, N., Mihálová, D., Buchman, M., Považanec, F.: REGIOSELEKTÍVNA SYNTÉZA 2,3,4,5-TETRAHYDRO-1H-PYRIDO[4,3b]INDOLOV NA BÁZE ARÍNOVEJ CYKLIZÁCIE. (podaná prihláška patentu v roku 2009)
	ŠTEFEK Milan - ŠNIRC Vladimír - DEMOPOULOS Vassilis - DJOUBISSIE Paul - RAČKOVÁ Lucia - MÁJEKOVÁ Magdaléna - KARASU Cimen. Použitie karboxymetylovaných pyridoindolov a farmaceutický prostriedok, ktorý ich obsahuje. <i>Patent č. 286958</i>
Publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu (uvedte i publikácie prijaté do tlače): Uvádzajte maximálne päť najvýznamnejších publikácií.	BAUEROVÁ, Katarína – KUCHARSKÁ, Jarmila – PONIŠT, Silvester – GVOZDJAKOVÁ, Anna. Coenzyme Q10 supplementation in adjuvant arthritis: Chapter 18.3 In <i>Mitochondrial medicine : mitochondrial metabolism, diseases, diagnosis and therapy</i> . Editor Anna Gvozdzáková. - Springer, 2008, p. 340-342.
	DRÁBIKOVÁ, Katarína – PEREČKO, Tomáš – NOSÁL, Radomír – BAUEROVÁ, Katarína – PONIŠT, Silvester – MIHALOVÁ, Danica – KOGAN, Grigorij – JANČINOVÁ, Viera. Glucomannan reduces neutrophil free radical production in vitro and in rats with adjuvant arthritis. In <i>Pharmacological research</i> . ISSN 1043-6618, 2009, vol. 59, p. 399-403.
	GÁSPÁROVÁ, Zdenka - JARIABKA, Pavol - ŠTOLC, Svorad. Effect of the pyridoindole SME1EC2 and compounds affecting A1 and A2A adenosine receptors in rat hippocampus under ischemia in vitro. In <i>Pharmacological Reports</i> . ISSN 1734-1140, 2008, vol. 60, p. 1734-1140.
	ŠTEFEK, Milan - ŠNIRC, Vladimír - DJOUBISSIE, Paul-Omer - MÁJEKOVÁ, Magdaléna - DEMOPOULOS, Vassilis J. - RAČKOVÁ, Lucia - BEZÁKOVÁ, Želmíra - KARASU, Cimen - CARBONE, Vincenzo - EL-KABBANI, Ossama. Carboxymethylated pyridoindole antioxidants as aldose reductase inhibitors: synthesis, activity, partitioning, and molecular modeling. In <i>Bioorganic & medicinal chemistry</i> , 2008, vol.16, p.4908-4920.
	STROSOVA, Miriam – KARLOVSKA, Jana – SPICKETT, Corinne M. – ORSZAGHOVA, Zuzana – PONIŠT, Silvester – BAUEROVA, Katarína – MIHALOVA, Danica – HORAKOVA, Lubica. Modulation of SERCA in the chronic phase of adjuvant arthritis as possible adaptation mechanism of redox imbalance. In <i>Free Radical Research</i> , ISSN 1071-5762, 2009, vol. 43, p.852-864.
V čom vidíte uplatnenie výsledkov projektu:	Projektovanie, syntéza, chemická, biochemická, farmakologická a toxikologická analýza pôsobenia originálnych pyridoindolov ako aj rastlinných extraktov, glukánov a glukomanánu. Výsledky majú reálne predpoklady uplatnenia v klinike u patologických stavov študovaných v tomto projekte.

Charakteristika výsledkov

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu (max. 20 riadkov) - slovensky:

41 originálnych pyridoindolov (PI) vrátane karboxymetylovaných tetrahydro-derivátov (KM) bolo projektovaných, syntetizovaných a chemicky charakterizovaných. Spolu s 12 rastlinnými extraktmi sme analyzovali ich biochemické, farmakologické a toxikologické účinky na reaktívne formy kyslíka (R), akútnu traumu (AT), ischemiu-reperúziu (IR) mozgu, srdca a mezenteria, hypertenziu (SHR), srdcový infarkt (SI), adjuvantnú artritídu (AA), hypertriglyceridémiu (HT) a diabetes (D). Pre tieto štúdie sme zaviedli nové biochemické, fyzikálno-chemické a farmakologické metódy. Ukázali sme, že PI deriváty vychytávajú R, modifikujú reaktivitu a permeabilitu ciev, bránia poruchám srdcového rytmu, zlyhaniu srdca, akumulácii cytokínov, hemorágií čreva a neuropatiám vznikajúcim vplyvom rôznych patologických procesov (IR, SI, SHR, HT, AA, D), znižujú poškodenie po AT, redukujú preťaženie s Ca^{2+} a zmenu ultraštruktúry kardiomyocytov a kys. hyaluronovej. Cielená modulácia SERCA sa uplatnila v potlačení patologických dejov. Zmeny v koncentrácii NO a glutatiónu, aktivácia neutrofilov a proinflamačné zmeny v hypotalame, hipokampe a amigdale predchádzali poškodeniu končatín a endotelu u AA. PI, glukomanán a kurkumín významne potlačili vzplanutie neutrofilov a zvýšený oxidačný stress (OS) v AA. Navyše, kombinácia metotrexátu (MTX) s antioxidantom (stobadín alebo koenzým Q10) bola terapeuticky účinnejšia v ovplyvnení AA ako MTX samotný. Arbutín, extrakt *Folium uvae ursi* a zmes extraktov upravili progresiu AA. Extract *Fructus cynosbati* ovplyvnil aktivitu HeLa, MCF-7 a A431 buniek. Imunoglukán^R redukoval poškodenie čreva a prejavy AA. Získané výsledky poukázali na významnú účasť OS v komplexnom poškodení nervového, kardiovaskulárneho, pohybového systému a niektorých metabolických porúch. Terapeutický efekt PI (napr. SMe1EC2, SMe1 alebo KM), glukánov, glukomanánu a rastlinných extraktov demonštrovaný na experimentálnych modeloch by sa mohol uplatniť aj v klinickej praxi ochorení podmienených porovnateľnou patofyziologickou podstatou.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu (max. 20 riadkov) - anglicky:

41 original pyridoindoles (PI), including carboxymethyl-tetrahydro-derivatives (KM), were projected, synthesized and chemically characterized. Biochemical, pharmacological and toxicological methods were used to study their effects and those of 12 plant extracts on reactive species (RS), acute shock of the head (AT), ischemia-reperfusion (IR) of the brain, heart and mesentery, hypertension (SHR), myocardial infarction (MI), adjuvant arthritis (AA), hypertriglyceridemia (HT), diabetes (D). To perform these studies, new biochemical, physicochemical and pharmacological methods were introduced. PI were found to scavenge RS, modify reactivity and permeability of vessels, prevent heart rhythm disturbances, heart failure, accumulation of cytokines, intestinal hemorrhage and neuropathy under pathological conditions (IR, MI, SHR, HT, AA, D), further to reduce AT injury and Ca^{2+} overload, improve ultrastructure of cardiomyocytes and of hyaluronans. Targeted modulation of SERCA was useful in suppression of pathological processes. Alterations in the concentration of NO and glutathione, in neutrophil activation and pro-inflammatory changes in the hypothalamus, hippocampus and amigdala preceded signs of limb and endothelium injury in AA. PI, glucomanan and curcumin reduced the respiratory burst of neutrophils and the increased oxidation stress (OS) in AA. Moreover, combination of methotrexate (MTX) with antioxidant (stobadine or coenzyme Q10) was therapeutically more effective in AA than MTX alone. Arbutine, extract of *Folium uvae ursi*, and a mixture of extracts alleviated the manifestations of AA. Extracts of *Fructus cynosbati* altered the activity of HeLa, MCF-7 and A431 cells. Imunoglukán^R reduced the intestinal injury and slowed down the progression of AA. The results support the tenet that OS participates in the injury of the nervous, cardiovascular, locomotion systems and in some metabolic diseases. The action of PI (e.g. SMe1EC2, SMe1 or KM), glucans, glucomanan and some plant extracts effective in the experimental models studied might prove useful in clinical practice in the therapy of diseases with comparable pathophysiological background.

Podpisom záverečnej karty riešiteľ vyjadruje svoj súhlas so zverejnením údajov v nej uvedených.

25.11.2009

Podpis zodp. riešiteľa:
Prof.MUDr.V.Bauer, DrSc.

Dátum:

Podpis štatutárneho zástupcu:
Prof.MUDr.R.Nosál, DrSc.

Pečiatka: