



Záverečná karta projektu

Názov projektu

Evidenčné číslo projektu

LPP-0393-09

Aktivácia endogénnych ochranných mechanizmov v myokarde ako nový prístup k ochrane voči ischémii

Zodpovedný riešiteľ **MUDr. Táňa Ravingerová, DrSc.**

Príjemca **Ústav pre výskum srdca SAV**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

1. Ústav pre výskum srdca SAV
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

1. Fyziologický ústav AV ČR, Praha, ČR
2. Aristotle University, Thessaloniki, Greece
- 3.

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

- 1.
- 2.
- 3.

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

1. NEMČEKOVÁ M., ČARNICKÁ S., FERKO M., MURÁRIKOVÁ M., LEDVÉNYIOVÁ V., RAVINGEROVÁ T. Treatment of rats with hypolipidemic compound pirinixic acid protects their hearts against ischemic injury: are mitochondrial KATP channels and reactive oxygen species involved? *Physiol Res.* 2013, 62(6), [Epub ahead of print].
2. RAVINGEROVÁ T., ČARNICKÁ S., NEMČEKOVÁ M., ADAMEOVÁ A., KELLY T., BARLAKA E., GALATOU E., KHANDELWAL V.K.M., LAZOU A. PPAR-alpha activation as a preconditioning-like intervention in rats in vivo confers myocardial protection against acute ischaemia/reperfusion injury: Involvement of PI3K/Akt. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 2012;90(8):1135-1144.

3. ČARNICKÁ S., ADAMEOVÁ A., NEMČEKOVÁ M., MATEJÍKOVÁ J., PANCZA D., RAVINGEROVÁ T. Distinct effects of acute pretreatment with lipophilic and hydrophilic statins on myocardial stunning, arrhythmias and lethal injury in the rat heart subjected to ischemia/reperfusion. *Physiol Res.* 2011;60(5): 825-830.
4. RAVINGEROVÁ T, BERNÁTOVÁ I, MATEJÍKOVÁ J, LEDVÉNYIOVÁ V, NEMČEKOVÁ M, PECHÁŇOVÁ O, TRIBULOVÁ N, SLEZÁK J. Impaired cardiac ischaemic tolerance in spontaneously hypertensive rats is attenuated by adaptation to chronic and acute stress. *Experimental and Clinical Cardiology*, 2011, vol. 16, issue 3, p. e23-e29.
5. RAVINGEROVÁ T., ADAMEOVÁ A., ČARNICKÁ S., KELLY T., NEMČEKOVÁ M., MATEJÍKOVÁ J., LAZOU A. PPARs and myocardial response to ischemia in normal and diseased heart. In: *Genes and Cardiovascular Function*. Eds. B. Ostadal, N.S. Dhalla, M. Nagano, Springer, New York, USA, 2011, Part 4, 135-148.

Uplatnenie výsledkov projektu

Výsledky projektu sa môžu uplatniť pri plánovaní a optimalizácii liečby pacientov s ischemickou chorobou srdca a ďalšími rizikovými faktormi civilizačných ochorení (diabetes, hyperlipidémia, hypertenzia). Môžu byť použité poznatky o kardioprotektívnych účinkoch aktivácie endogénnych ochranných mechanizmov v myokarde prostredníctvom určitých farmakologických intervencií a ich využitia na zvýšenie vlastnej odolnosti myokardu voči ischemickému infarktu.

CHARAKTERISTIKA VÝSLEDKOV

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

Výsledky ukázali, že mechanizmy adaptácie srdca stimulovanej krátkymi epizódami ischemie/reperfúzie (I/R) - ischemický preconditioning (IP) - sú sprostredkované aktiváciou kaskády PI3K/Akt, ktorá sa taktiež podieľa na zvýšenej odolnosti voči I/R v akútnom štádiu d. mellitus. Ischemická tolerancia v diabetickom srdci korelovala so zvýšenou génovou expresiou transkripčných faktorov PPAR, aktivácia ktorých po 5-dňovej aplikácii hypolipidémik simvastatínu a agonistu PPAR-alfa látky WY-14643 u nediabetických potkanov mala za následok zmiernenie letálnych zmien (rozsah infarktového ložiska), funkčných porúch a výskytu reperfúzných arytmií bez ovplyvnenia hladín cholesterolu v plazme. Tento efekt agonistu PPAR-alfa zahrňoval aktiváciu mitochondriálnych KATP kanálov. Pozitívny účinok aktivácie PPAR po preventívnom podaní hypolipidemika WY 24 hod. pred vyvolaním ischemie u potkanov s normálnou hladinou lipidov napodobňoval účinok IP a bol taktiež sprostredkovaný aktiváciou kaskády PI3K/Akt a bol závislý na aktivácii jej "downstream" efektoru eNOS. Navyše bol spojený aj s antiapoptotickým (pokles v expresii proteínov apoptózy) a antioxidičným účinkom počas I/R. Za prioritný výsledok sa dá považovať zistenie zmien v expresii metabolických génov indukovaných aktiváciou PPAR-alfa, čo svedčí o pozitívnej úlohe génov metabolizmu mastných kyselín počas I/R a o celkovej významnej úlohe metabolických génov v adaptačných procesoch v myokarde. Prítomnosť ďalších rizikových faktorov ako hyperlipidémia a hypertenzia negatívne ovplyvňuje mechanizmy vlastnej ischemickej tolerancie srdca, ktoré však môže čiastočne reaktivovať adaptácia srdca na niektoré formy stresu. Výsledky sú súčasťou dizertačnej práce podanej k obhajobe.

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

Results indicate that cardiac adaptive mechanisms stimulated by brief episodes of ischemia/reperfusion (I/R) - ischemic preconditioning (IP)- are mediated via activation of PI3K/Akt cascade, which is also involved in higher resistance to I/R in the acute phase of d. mellitus. Enhanced ischemic tolerance in the diabetic myocardium correlated with increased gene expression of transcription factors PPAR, which activation after 5-days intragastral application of hypolipidemic drugs statins and PPAR-alpha agonist WY-14643 in non-diabetic

rats resulted in the attenuation of lethal injury (size of infarction), functional disorders and incidence of reperfusion-induced arrhythmias, without affecting plasma cholesterol levels. This effect of PPAR-alpha agonist involved activation of mitochondrial KATP channels. Positive effect of PPAR activation after preventive administration of WY 24 hr prior to ischemia in rats with normal plasma lipid levels simulated the effect of IP and was also mediated through PI3K/Akt activation and dependent on activation of its "downstream" target eNOS. Moreover, it involved antiapoptotic (reduced expression of apoptotic proteins) and antioxidative effects during I/R. The key finding is the demonstration of changes in the expression of metabolic genes induced by PPAR-alpha activation, which supports a positive role of genes of fatty acids metabolism during I/R and overall importance of metabolic genes in the adaptive processes in the myocardium. Further risk factors such as hyperlipidemia and hypertension negatively affects the mechanisms of innate cardioprotection, which may be partially reactivated by myocardial adaptation to some forms of stress. These results are included in the dissertation thesis submitted for the defence.

Svojím podpisom potvrdzujem, že údaje uvedené v záverečnej karte sú pravdivé a úplné a súhlasím s ich zverejnením.

Zodpovedný riešiteľ

MUDr. Táňa Ravingerová, DrSc.

V Bratislave 30. 09. 2013

Štatutárny zástupca príjemcu

RNDr. Miroslav Barančík, DrSc.

V Bratislave 30. 09. 2013

.....
podpis zodpovedného riešiteľa

.....
podpis štatutárneho zástupcu príjemcu