

Záverečná karta projektu

Názov projektu

Evidenčné číslo projektu **PP-COVID-20-0043****Nové perspektívy v liečbe kardiovaskulárnych komplikácií spojených s COVID-19**Zodpovedný riešiteľ **RNDr. Soňa Čačányiová, PhD.**Príjemca **Centrum experimentálnej medicíny SAV**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

Žiadateľská organizácia:

Centrum experimentálnej medicíny SAV

Spoluriešiteľské organizácie:

Biomedicínske centrum SAV - Ústav experimentálnej endokrinológie

Lekárska fakulta UK Bratislava

Zoznam spolupracujúcich organizácií zo zahraničia, ktoré sa zapojili do riešenia projektu (uved'te názov, sídlo, štát a identifikačné číslo ak je dostupné)

Dr. Marko Poglitsch, Attoquant Diagnostics GmbH, Vienna, Austria

Prof. Goran Koricanac, Institute of Nuclear Sciences, Department of Molecular Biology and Endocrinology, Belgrade, Serbia

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

x

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

ADCA HRENÁK, Jaroslav - ŠIMKO, Fedor. Renin-angiotensin system: an important player in the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome. In International Journal of Molecular Sciences, 2020, vol. 21, no. 21, art. no. 8038. (2019: 4.556 - IF, Q1 - JCR, 1.317 - SJR, Q1 - SJR, karentované - CCC).

ADCA ŠIMKO, Fedor - HRENÁK, Jaroslav - ADAMCOVÁ, Michaela - PAULIS, Ľudovít. Renin-Angiotensin-Aldosterone System: Friend or Foe—The Matter of Balance. Insight on History, Therapeutic Implications and COVID-19 Interactions. In International Journal of Molecular Sciences, 2021, vol. 22, no. 6, art. no. 3217. (2020: 5.923 - IF, Q1 - JCR, 1.455 - SJR, Q1 - SJR, karentované - CCC).

ADCA ŠIMKO, Fedor - BAKA, T. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers: potential allies in the COVID-19 pandemic instead of a threat? In Clinical Science, 2021, vol. 135, no. 8, p. 1009–1014. (2020: 6.124 - IF, Q1 - JCR, 1.910 - SJR, Q1 - SJR, karentované - CCC)

ADCA VALACHOVÁ, Katarína - ŠVÍK, Karol - BIRÓ, Csaba - JURČÍK, Rastislav - ONDRUŠKA, Ľubomír - ŠOLTÉS, Ladislav. Impact of Ergothioneine, Hercynine, and Histidine on Oxidative Degradation of Hyaluronan and Wound Healing. In Polymers : Open Access Polymer Science Journal, 2021, vol. 13, no. 1, art. no. 95. (2020: 4.329 - IF, Q1 -

JCR, 0.770 - SJR, Q1 - SJR, karentované - CCC)

ADMA BERNÁTOVÁ, Iveta** - LÍŠKOVÁ, Silvia. Mechanisms modified by (–)-epicatechin and taxifolin relevant for the treatment of hypertension and viral infection: Knowledge from preclinical studies. In Antioxidants, 2021, vol. 10, no. 3, art. no. 467, p. 1-26. (2020: 6.312 - IF, Q1 - JCR, 1.067 - SJR, Q2 - SJR). ISSN 2076-3921

ADCA BERÉNYIOVÁ, Andrea - BERNÁTOVÁ, Iveta - ZEMANČÍKOVÁ, Anna - DROBNÁ, Magdaléna - CEBOVÁ, Martina - GOLAS, Samuel - BALÍŠ, Peter - LÍŠKOVÁ, Silvia - VALÁŠKOVÁ, Zuzana - KRŠKOVÁ, Katarína - ZORAD, Štefan - DAYAR, Ezgi - ČAČÁNYIOVÁ, Soňa**. Vascular Effects of Low-Dose ACE2 Inhibitor MLN-4760—Benefit or Detriment in Essential Hypertension? In Biomedicines, 2022, vol. 10, no. 1, art. no. 38. ISSN 2227-9059

ADCA JASENOVEC, Tomáš - RADOŠINSKÁ, Dominika - KOLLÁROVÁ, Marta - BALÍŠ, Peter - DAYAR, Ezgi - BERNÁTOVÁ, Iveta - ZORAD, Štefan - VRBJAR, Norbert - ČAČÁNYIOVÁ, Soňa - RADOŠINSKÁ, Jana**. Angiotensin system modulations in spontaneously hypertensive rats and consequences on erythrocyte properties; action of MLN-4760 and zofenopril. In Biomedicines, 2021, vol. 9, no. 12, art. no. 1902. (2020: 6.081 - IF, Q1 - JCR, 1.511 - SJR, Q1 - SJR, karentované - CCC).

Uplatnenie výsledkov projektu

Na základe výsledkov projektu sa podarilo vytvoriť farmakologický model kardiovaskulárnych zmien, ktoré môžu vzniknúť po inhibícii ACE2, vstupnej brány pre SARS-CoV-2. Sledovali sme zmeny kardiovaskulárneho systému, najmä však cievnej funkcie, po podávaní MLN-4760, vysoko špecifického inhibítora ACE2. Ako model sme použili spontánne hypertenzné potkany SHR, ktoré sú modelom ľudskej esenciálnej hypertenzie. Využitie neinfekčného modelu nám umožnilo študovať poškodenia kardiovaskulárneho systému, ktoré by mohli nastať počas ochorenia u ľudí a to bez potreby osobitých a finančne nákladných bezpečnostných opatrení. Zároveň sme mohli sledovať mechanizmy účinku potenciálnych terapeutických liečiv. Objasnenie mechanizmov viacerých signálnych dráh a ich vzájomného pôsobenia môže byť podkladom pre ďalší výskum a následne prispieť k odhaleniu spôsobu ako prerušiť kaskádu rozvíjajúcich sa patologických procesov v kardiovaskulárnom systéme pacientov s COVID-19.

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

Vírus SARS-CoV-2, pôvodca ochorenia COVID-19, infikuje hostiteľské bunky prostredníctvom receptora ACE 2 (angiotenzín konvertujúci enzým 2), čím zároveň blokuje ním sprostredkované fyziologické účinky. V rámci riešenia projektu sme simulovali pôsobenie SARS-CoV-2 podávaním MLN-4760, inhibítora ACE2. Hlavným cieľom bolo zistiť do akej miery je inhibícia ACE2 škodlivá pre kardiovaskulárny systém spontánne hypertenzných potkanov (SHRs), ktoré predstavujú model ľudskej esenciálnej hypertenzie. Naša štúdia odhalila komplexný účinok MLN-4760 na kardiovaskulárny systém SHR. Na jednej strane sme potvrdili škodlivé účinky - podávanie nízkej dávky MLN-4760 1) malo pro-obezogénne účinky, 2) znižovalo účinnosť lieku znižujúceho tlak krvi (kaptopril), 3) poškodzovalo funkciu malých artérií, 4) vyvolalo anti-angiogénny účinok, 5) zhoršilo kvalitu červených krviniek. Na druhej strane, podávanie MLN-4760 vyvolalo aj benefičné účinky, nakoľko stimulovalo kompenzačné vazoaktívne mechanizmy zahŕňajúce signálne dráhy Mas receptorov, oxidu dusnatého a sírovodíka. Druhým hlavným cieľom projektu bolo vyhodnotiť účinok dvoch potenciálnych farmakologických prostriedkov, taxifolínu (TX) a zofenoprilu (ZF), na kardiovaskulárny systém SHR po inhibícii ACE2. Podávanie ZF od 5. dňa inhibície ACE2 viedlo síce k neočakávanému zvýšeniu hladiny angiotenzínu II v plazme kontrolných aj ACE2-inhibovaných SHR, ale zároveň malo benefičný účinok na kvalitu erytrocytov. Ďalším cieľom projektu bolo hodnotiť antioxidačný účinok MLN-4760, TX a ZF a ich schopnosť vychytávať voľné radikály. Výsledky ukázali, najlepšie antioxidačné účinky spomedzi všetkých sledovaných látok prejavil TX. Výsledky zahŕňajúce účinky TX a ZF sa spracovávajú do formy ďalších publikácií.

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

SARS-CoV-2, the causative agent of COVID-19, infects host cells via the ACE 2 (angiotensin converting enzyme 2) receptor, thereby blocking its physiological effects. As part of the project, we simulated the action of SARS-CoV-2 by administering MLN-4760, an ACE2 inhibitor. The main objective was to determine the extent to which ACE2 inhibition is detrimental to the cardiovascular system of spontaneously hypertensive rats (SHRs), which represent a model of human essential hypertension. Our study revealed a complex effect of MLN-4760 on cardiovascular system of SHR. On the one hand, we confirmed the harmful effects - administration of a low dose of MLN-4760 1) had pro-obesogenic effects, 2) reduced the effectiveness of a blood pressure lowering drug (captopril), 3) impaired small artery function, 4) caused an anti-angiogenic effect, 5) deteriorated the quality of red blood cells. On the other hand, administration of MLN-4760 also produced beneficial effects as it stimulated compensatory vasoactive mechanisms involving Mas receptor, nitric oxide and hydrogen sulfide signaling pathways. The second main goal of the project was to evaluate the effect of two potential pharmacological agents, taxifolin (TX) and zofenopril (ZF), on the SHR cardiovascular system after ACE2 inhibition. Although administration of ZF from day 5 of ACE2 inhibition resulted in an unexpected increase in angiotensin II plasma levels in both control and ACE2-inhibited SHRs, it also had a beneficial effect on erythrocyte quality. Another goal of the project was to evaluate the antioxidant effect of MLN-4760, TX and ZF and their ability to scavenge free radicals. The results showed that the best antioxidant effects of all the monitored substances were manifested by TX. The results including the effects of TX and ZF are processed into publications.