



DALIBOR NAKLÁDAL

Univerzita Komenského
Vedecký park

Číslo projektu
3333/03/02

Trvanie projektu
9/2022 - 8/2025

”

ZHRNUTIE PROJEKTU

Objav a vývin liečiv pre liečbu diabetickej nefropatie: posilnenie nedostatočnej transsulfurácie pre zlepšenie obrany proti oxidačnému stresu

Napriek pokrokom v kontrole glykémie, pacienti s diabetom naďalej čelia poškodeniu hlavných orgánov vrátane srdca, očí a obličiek. Obzvlášť poškodenie obličiek (diabetická nefropatia, DN) sa často vyvíja do chronického ochorenia obličiek, ktoré naďalej vyvíja globálne nároky na intervencia ako sú hemodialýza a transplantácia. Poškodenie obličiek v diabete pramení z nadmerného oxidačného stresu a následnej dysfunkcie ciev. Zvlášť diabetickí pacienti majú nedostatočnú tvorbu antioxidantov glutationu a sírovodíka. Oxidačná záťaž a nedostatok antioxidantov spoločne prispievajú k patogenéze DN. Tvorba glutationu a sírovodíku závisí od metabolizmu sírových aminokyselín, ktorý je regulovaný enzýmom cystationín-β-syntáza (CBS) na vrchu transsulfuračnej dráhy. Výnimočnou vlastnosťou CBS je zvýšenie metabolickej aktivity v procese známom ako alosterická modulácia. Tento projekt má za cieľ využiť dostupné poznatky o enzýme CBS na objav nových liečiv, ktoré by prostredníctvom pozitívnej alosterickej modulácie posilnili tok transsulfuračnou dráhou, metabolizmus sírových aminokyselín, syntézu antioxidantov, a v konečnom dôsledku poskytl novú farmakoterapiu pre ochranu obličiek v diabete. Pre dosiahnutie cieľov projektu budú transferované technológie z University Medical Center Groningen (UMCG) v Holandsku do laboratórií vo Vedeckom Parku Univerzity Komenského (VPUK). Žiadateľ projektu má priamu skúsenosť s transferovanými technológiami, nakoľko koordinoval vývin infraštruktúry pre objav liečiv v UMCG v rámci akademicko-priemyselného konzorcia pozostávajúceho z UMCG, dvoch oddelení na Univerzite v Groningene, a dvoch malých až stredných firiem. Projekt teda vytvorí vo VPUK medzinárodnú kolaboratívnu infraštruktúru pre vývin liečiv, a využije transferovanú technológiu pre objav liečiv pre DN.



DALIBOR NAKLÁDAL

**Univerzita Komenského
Vedecký park**

**Číslo projektu
3333/03/02**

**Trvanie projektu
9/2022 - 8/2025**

PUBLIKÁCIE

Gvozdjáková, A., Kucharská, J., Ostatníková, D., Babinská, K., Nakládál, D., & Crane, F. L. (2014). Ubiquinol Improves Symptoms in Children with Autism. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* (Impact Factor 6.543), 2014, 1–6.

<https://doi.org/10.1155/2014/798957>

Lambooy, S. P. H., Bidadkosh, A., Nakládál, D., van Buiten, A., Girgis, R. A. T., van der Graaf, A. C., . . . Deelman, L. E. (2017). The Novel Compound Sul-121 Preserves Endothelial Function and Inhibits Progression of Kidney Damage in Type 2 Diabetes Mellitus in Mice. *Scientific Reports* (Impact Factor 4.379), 7(1).

<https://doi.org/10.1038/s41598-017-11582-6>

Nakládál, D., Buikema, H., Romero, A. R., Lambooy, S. P. H., Bouma, J., Krenning, G., . . . Deelman, L. E. (2019). The (R)-enantiomer of the 6-chromanol derivate SUL-121 improves renal graft perfusion via antagonism of the α 1-adrenoceptor. *Scientific Reports* (Impact Factor 4.379), 9(1).

<https://doi.org/10.1038/s41598-018-36788-0>

Nakládál, D., Sijbesma, J. W. A., Visser, L. M., Tietge, U. J. F., Slart, R. H. J. A., Deelman, L. E., Henning, R. H., Hillebrands, J. L., & Buikema, H. (2021). Perivascular adipose tissue-derived nitric oxide compensates endothelial dysfunction in aged pre-atherosclerotic apolipoprotein E-deficient rats. *Vascular Pharmacology* (Impact Factor 5.773), 106945.

<https://doi.org/10.1016/j.vph.2021.106945>

Vogelaar, P.*, Nakládál, D.*, Swart, D., Tkáčiková, L., Tkáčiková, S., van der Graaf, A., Henning, R., & Krenning, G. (2021). Towards prevention of ischemia-reperfusion kidney injury: Pre-clinical evaluation of 6-chromanol derivatives and the lead compound SUL-138. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* (Impact Factor 4.384), 106033. (* authors contributed equally)

<https://doi.org/10.1016/j.ejps.2021.106033>

<https://orcid.org/0000-0003-0900-0130>