

**Formulár ZK - Záverečná karta projektu**

|                                                                           |                                               |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| <b>Riešiteľ:</b> RNDr. Nadežda Lukáčová, DrSc.                            | <b>Evidenčné číslo projektu:</b> APVV-0314-06 |
| <b>Názov projektu:</b> Kauzálna genéza spasticity a terapeutické možnosti |                                               |

|                                                                              |                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Na ktorých pracoviskách bol projekt riešený:</b>                          | Neurobiologický ústav SAV, Šoltésovej 4-6, 040 01 Košice                                                                                     |
|                                                                              | Chirurgická klinika LF UPJŠ, Tr. SNP 1, 040 11 Košice                                                                                        |
|                                                                              |                                                                                                                                              |
|                                                                              |                                                                                                                                              |
|                                                                              |                                                                                                                                              |
| <b>Ktoré zahraničné pracoviská spolupracovali pri riešení (názov, štát):</b> | Anesthesiology Research Laboratory, University of California, San Diego<br>9500 Gilman Drive, La Jolla, California 92093-0695, USA           |
|                                                                              | Department of Cellular Signalling, M. Mossakowski Medical Research Centre, Polish Academy of Sciences, Adolfa Pawlowskiego 5, Warsaw, Poland |
|                                                                              |                                                                                                                                              |

|                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Udelené patenty alebo podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory vychádzajúce z výsledkov projektu:</b>                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu (uveďte i publikácie prijaté do tlače):</b><br><br><i>Uvádzajte maximálne päť najvýznamnejších publikácií.</i> | Codeluppi S., Svensson C.I., Hefferan M.P., Valencia F., Silldorff M.D., Marsala M., Pasquale E.B. The Rheb-mTOR pathway is upregulated in reactive astrocytes of the injured spinal cord. J. Neurosci. 28;29(4):1093-1104. (i.f.=7.490).                                                                                                                                |
|                                                                                                                                                                                                    | Lukáčová N, Dávidová A, Schreiberová A, Capková L, Radoňák J, Chalimoniuk M, Langfort J: Motoneuron's Vulnerability to Spinal Cord Injury: Changes in Nitric Oxide Synthase and Parvalbumin Immunoreactivity. In Handbook of Spinal Cord Injuries: Types, Treatments and Prognosis. Editor: T. C. Berkovsky,- Nova Science Publishers, New York, Inc., p. 465-481, 2009. |
|                                                                                                                                                                                                    | Dávidová A, Schreiberová A, Kolesár D, Capková L, Krizanová O, Lukáčová N. Spinal cord transection significantly influences nNOS-IR in neuronal circuitry that underlies the tail-flick reflex activity. Cell Mol Neurobiol. Sep;29(6-7):879-86, 2009 (i.f.=2.483).                                                                                                      |
|                                                                                                                                                                                                    | Boulenguez P, Liabeuf S, Bos R, Bras H, Jean-Xavier C, Brocard C, Stil A, Darbon P, Cattaert D, Delpire E, Marsala M & Vinay L: Down-regulation of the potassium-chloride cotransporter KCC2 contributes to spasticity after spinal cord injury. Nature Medicine, Advance online publication, February 2010, 1-7. (i.f.=27,136).                                         |
|                                                                                                                                                                                                    | Oshiro M, Hefferan M P, Kakinohana O, Lukacova N, Yaksh T L, Marsala M :Potent suppression of stretch reflex activity after spinal or systemic treatment with AMPA receptor antagonist NGX424 in rats with developed baclofen tolerance. British Journal of Pharmacology 2010, pp. 1-10, akceptovaná práca (i.f.= 5.204).                                                |
| <b>V čom vidíte uplatnenie výsledkov projektu:</b>                                                                                                                                                 | Výsledky získané v rámci riešenia projektu môžu nájsť uplatnenie v znížení spasticity u pacientov, ktorí sú tolerantní na liečbu Baclofenom.                                                                                                                                                                                                                             |

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

Transverzálne lézie miechy spôsobujú prerušenie dráh, ktoré pôsobia inhibične na činnosť miechových reflexov. Následne sa v mieste pod poškodením začína rozvíjať spastický syndróm. Ukázalo sa, že v motorických bunkách sa po lézii miechy zvýšila expresia enzýmu, ktorý produkuje signálnu molekulu oxid dusnatý (NO), a v membránach motoneurónov sa výrazne znížila hladina draslíkovo-chloridového kotransportéra KCC2. Zvýšená expresia  $\text{Ca}^{2+}$ -viažúceho proteínu parvalbumínu (PV) v neurónoch lokalizovaných v laterálnej časti laminy VII a tiež v malých, tzv. Renshawových bunkách, ktoré sú zodpovedné za rekurentnú inhibíciu motorických neurónov v prednom rohu miechy naznačuje, že tento proteín neovplyvňuje motorickú aktivitu, ale hrá významnú úlohu pri jej kontrole. Reflexná odpoveď na teplom vyvolaný bolestivý podnet (TFR test) bola u zvierat po transverzálnej lézii okamžitá, zatiaľ čo kontrolné zvieratá odpovedali na tepelnú stimuláciu s omeškaním. Na zmiernenie symptómov spasticity sa v klinickej praxi najčastejšie užíva baklofen ( $\text{GABA}_B$  agonista). Intratekálne aplikovaný baklofén ( $3 \mu\text{g}/2 \times$  denne od 7. dňa po transekcii) počas troch dní spôsobil návrat hladiny NO syntázy a PV takmer ku kontrolným hodnotám. I keď je baclofen pri liečbe spasticity efektívny, jeho dlhodobé užívanie spôsobuje toleranciu na liek. Počas prvých piatich dní u zvierat podrobených 10 min ischemii miechy infúzia baklofenu výrazne potlačila aktivitu napínacieho reflexu (BMA) a svalového tonusu (SRA), ale medzi 8-12 dňom došlo k progresívnemu návratu BMA a SRA aktivít. Intratekálne alebo systémové podanie AMPA antagonistu NGX242 v tomto časovom intervale signifikantne potlačilo aktivitu BMA a SRA u potkanov, u ktorých bola vyvinutá tolerancia na baklofén. Tento efekt bol dávkovo-závislý. Získané výsledky naznačujú, že NGX424 môže účinne modulovať chronickú spasticitu u pacientov, ktorí sú tolerantní na liečbu baklofénom.

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

Transversal spinal cord lesions interrupt a neuronal pathways which provide an inhibitory effect on reflex activity. Subsequently, spasticity develops below the injury site. Overexpression of enzyme producing the signalling molecule nitric oxide (NO) was detected in motoneurons after spinal cord lesion, and, in motoneuron membranes we detected strong downregulation of potassium-chloride cotransporter KCC2. Increased expression of  $\text{Ca}^{2+}$ -binding protein parvalbumin (PV) in neurons of laminae VII and in number of small, so-called Renshaw cells mediating recurrent inhibition of motoneurons in ventral horn indicates, that this protein is not directly included in motor activity, but it may play an important role in its control. It was shown that reflex response to pain-induced thermal stimulus (TFR test) in transected animals was immediate, while control animals responded to thermal stimulus with delay. Baclofen (a  $\text{GABA}_B$  receptor agonist) is the most commonly used anti-spasticity agent in clinical practice. Intrathecal treatment with baclofen ( $3 \mu\text{g}/2 \times$  daily, from 7th day after transection) for three days restored both the NO synthase and PV levels almost to control value. Although baclofen is effective, the development of progressive tolerance represents a serious limitation for its long-term use. In animals exposed to 10 min spinal cord ischemia, baclofen infusion significantly suppressed background muscle activity (BMA) and stretch reflex activity (SRA) for the initial 5 days. This was followed by a progressive return in BMA and SRA between days 8-12 after baclofen infusion. In this time point, the intrathecal or systemic delivery of NGX424 (a selective AMPA receptor antagonist) in baclofen-tolerant animals significantly suppressed the BMA and SRA in dose dependent manner. These data indicate that the use of the selective NGX424 can represent an effective therapy to modulate chronic spasticity in patients who are refractory or tolerant to baclofen treatment.

**Podpisom záverečnej karty riešiteľ vyjadruje svoj súhlas so zverejnením údajov v nej uvedených.****Podpis zodp. riešiteľa:** .....**Dátum:** .....**Podpis štatutárneho zástupcu:** .....**Pečiatka:**