

Záverečná karta projektu

Názov projektu Evidenčné číslo projektu **APVV-0088-10**

"Je stres jedným z podstatných faktorov neurodegeneračného procesu pri Alzheimerovej chorobe?"

Zodpovedný riešiteľ **RNDr. Richard Kvetňanský, DrSc.**

Príjemca **Ústav experimentálnej endokrinológie SAV**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

1. Ústav experimentálnej endokrinológie SAV
2. Neuroimunologický ústav SAV
- 3.
- 4.
- 5.

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

1. nebolo
- 2.
- 3.

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

1. neboli
- 2.
- 3.

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

1. FILIPČÍK, P., NOVÁK, P., MRAVEC, B., ONDIČOVÁ, K., KRAJČIOVÁ, G., NOVÁK, M., KVETŇANSKÝ, R.: Tau protein phosphorylation in diverse brain areas of normal and CRH deficient mice: Up-regulation by stress.
Cellular and Molecular Neurobiology, 2012, 32(5): pp. 837-845.
2. Lejavova, K., Ondicova, K., Horvathova, L., Hegedusova, N., Cubinkova, V., Vargovic, P., Manz, G., Filipcik, P., Mravec, B., Novak, M., Kvetnansky, R.: Stress-induced activation of the sympathoadrenal system is determined by genetic background in rat models of tauopathy.
Journal of Alzheimer's Disease, 2014 (v tlači). Doi: 10.3233/JAD-141329.
3. KVETŇANSKÝ, R., UKROPEC, J., LAUKOVÁ, M., MANZ, B., PACÁK, K., VARGOVIČ, P.:

Stress stimulates production of catecholamines in rat adipocytes.

Cellular and Molecular Neurobiology, 2012, 32(5) : pp. 801-813.

4. Mravec, B., Lejavova, K., Cubinkova, V.: Locus (coeruleus) minoris resistentiae in pathogenesis of Alzheimer's disease.

Current Alzheimer Research, 2014, 11: No 10 (v tlači).

5. LAUKOVÁ, M., VARGOVIČ, P., VLČEK, M., LEJAVOVÁ, K., HUDECOVÁ, S., KRIŽANOVÁ, O., KVETŇANSKÝ, R.: Catecholamine production is differently regulated in splenic T- and B-cells following stress exposure.

Immunobiology, 2013,218(5): pp.780-789. <http://dx.doi.org/10.1016/j.imbio.2012.08.279>.

Uplatnenie výsledkov projektu

Výsledky dosiahnuté v rámci riešenia predloženého projektu APVV poukazujú na intímnu interakciu neurofibrilárnej degenerácie, neurozápalu a stresu v Alzheimerovej chorobe. Výsledky naznačujú významné prepojenie stresu a demencie Alzheimerovho typu, čo predstavuje významný prínos pre kliniku Alzheimerovej choroby.

CHARAKTERISTIKA VÝSLEDKOV

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

Stres a neurozápal sa významne podieľajú na rozvoji neurofibrilárnej degenerácie pri Alzheimerovej chorobe (AD). Pôvod neurofibrilárnej degenerácie a signalizačné dráhy spôsobujúce prepuknutie ochorenia nie sú doposiaľ objasnené. Cieľom predloženého projektu bolo preskúmať vzájomné vplyvy stresu, imunity a patologických zmien tau proteínu. Sledovali sme vplyv stresu na neurozápal meraním zápalových faktorov vrátane cytokínov (IL-1b, TNF- α , IL-6, IL-10, MMP9 či NOS2), ktoré boli výrazne ovplyvnené pôsobením stresu, čo poukazuje na schopnosť stresu podporovať neurozápal.

Zistili sme postihnutie katecholaminergických dráh v mozgu v klude i v strese u potkanieho modelu AD (transgénne potkany SHR72) a dokázali nerovnomernú degeneráciu mozgových oblastí inervujúcich locus coeruleus. Tauopátia indukovala zmenené hladiny noradrenalínu vo viacerých mozgových oblastiach a zmenenú expresiu enzýmov syntetizujúcich noradrenalín, predovšetkým po opakovanom strese. Dysfunkcia locus coeruleus je permissívnym faktorom pre neurozápal, nakoľko noradrenalín má výrazný protizápalový efekt.

Dokázali sme, že stres indukuje hyperfosforyláciu tau proteínu v rôznych oblastiach mozgu, aj v tých, ktoré nie sú priamo asociované s nástupom degenerácie Alzheimerovho typu a že strata kortikoliberínu (CRH), spôsobená vyradením jeho génu, spomaľuje nástup fosforylácie po akútnom strese. V chronickom strese naopak, zvieratá schopné tvoriť CRH vykazujú zníženie fosforylácie po strese a CRH-deficientné myši zvýšenie fosforylačnej odpovede. Tento nález poukazuje na komplexnejšiu úlohu CRH v indukcii fosforylácie tau proteínu, než aká sa mu pripisuje v súčasnej literatúre.

Deklarujeme, že vytýčené ciele riešenia projektu APVV-0088-10 boli splnené.

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

Stress and neuroinflammation are significantly involved in development of neurofibrillary degeneration in Alzheimer's disease (AD). The origin of neurofibrillary degeneration and signalling pathways, which induce this disease have not been determined yet.

The aim of the present project was to investigate interactive effects of stress, immunity, and pathological changes of tau protein. We investigated effects of stress on neuroinflammation by measurement of inflammatory factors including cytokines (IL-1b, TNF-alpha, IL-6, IL-10),

which were significantly affected by stress, what indicates the availability of stress to support induction of neuroinflammation.

We found various changes of catecholaminergic pathways in the brain of rat model of AD (transgenic rats SHR72) at rest and under stress and confirmed different degeneration of brain areas innervating the locus coeruleus (LC). Tauopathy induced changes in norepinephrine (NE) levels in several brain areas and changed expression of NE-biosynthetic enzymes, especially after repeated stress exposure. LC dysfunction is a permissive factor for neuroinflammation since NE shows a strong anti-inflammatory effect. We documented that stress induces hyperphosphorylation of tau protein in different brain areas, even in those, which are not directly associated with degeneration of Alzheimer's type. The elimination of corticotropin-releasing hormone (CRH) induced by knocking-out CRH gene, slowed down the onset of phosphorylation induced by an acute stress. After exposure of animals to chronic stress, in opposite, the animals able to synthesize CRH show a stress-reduced phosphorylation but the CRH-deficient mice show a significant increase of phosphorylation response. This finding suggests a more complex role of CRH in induction of tau protein phosphorylation than it has been described in the present literature.

We declare that the given goals of the project APVV-0088-10 have been completed.

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

Zodpovedný riešiteľ

RNDr. Richard Kvetňanský, DrSc.

V Bratislave 25.11. 2014

Štatutárny zástupca príjemcu

Ing. Štefan Zórad, CSc.

V Bratislave 26. 11. 2014

.....
podpis zodpovedného riešiteľa

.....
podpis štatutárneho zástupcu príjemcu