



Záverečná karta projektu

Názov projektu

Evidenčné číslo projektu **APVV-0200-11**

Mechanizmus interakcie imunitného a nervového systému v procese neurodegenerácie mozgu

Zodpovedný riešiteľ **RNDr. Monika Žilková, PhD**

Príjemca **Neuroimunologický ústav SAV**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

1. Neuroimunologický ústav SAV
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

- 1.
- 2.
- 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. MAJEROVA, Petra - ZILKOVA, Monika - KAZMEROVA, Zuzana - KOVAC, Andrej - PAHOLIKOVA, Kristina - KOVACECH, Branislav - ZILKA, Norbert - NOVAK, Michal. Microglia display modest phagocytic capacity for extracellular tau oligomers. J Neuroinflammation. 2014 Sep 13;11(1):161, IF:5,41
2. FILIPCIK, Peter – CENTE, Martin – ZILKA, Norbert- SMOLEK, Tomas – HANES, Jozef- KUCERAK, Juraj –OPATTOVA, Alena- KOVACECH, Branislav – NOVAK, Michal. Intraneuronal accumulation of misfolded tau protein induces overexpression of Hsp27 in activated astrocytes. Biochim. Biophys. Acta 2015 March 12; 1219-1229, IF: 4,9
3. PAHOLIKOVA, K – SALINGOVA, B – OPATTOVA, A – SKRABANA, R– MAJEROVA, P

– ZILKA, N – KOVACECH, B - ZILKOVA, M – BARATH, P - NOVAK, M. N-terminal Truncation of Microtubule Associated Protein Tau Dysregulates its Cellular Localization. J Alzheimers Dis. 2015 Jan 1;43(3):915-26. doi: 10.3233/JAD-140996, IF:4,1

4. KAZMEROVA, Zuzana - ZILKA, Norbert – ZILKOVA, Monika – SMOLEK, Tomas – NOVAK, Petr - MAJEROVA Petra – NOVÁK, Michal. Misfolded truncated tau protein influences neuron-glia interaction via regulation of the “On” and “Off” signaling molecules. In 7th International Symposium on experimental and Clinical Neurobiology: Programme and Abstracts Book. Kosice, Slovakia June 23-27, 2013, s.51, prednáška

5. MAJEROVA, Petra – ZILKOVA, Monika – KAZMEROVA, Zuzana – ZILKA, Norbert – NOVAK, Michal. Novel brain – like triple cell model for neuron-glia interactions in Alzheimers disease. In FENS Featured Regional Meeting: Book of abstracts, Prague, Czech Republic, September 11-14, 2013, s.182, vývesok

6. KAZMEROVA, Zuzana - ZILKA, Norbert - ZILKOVA, Monika - SMOLEK, Tomas - NOVAK, Michal. Misfolded truncated tau protein influences neuron-glia interaction via regulation of the “On” and “Off” signaling molecules. Glia abstract book, supplement to Glia, Volume 61, Issue Supplement 1, S122, XI European Meeting on Glial Cells in Health and Disease, Berlin, Germany, 3. – 6. July 2013, vývesok

Uplatnenie výsledkov projektu

V rámci riešenia projektu sme vyvinuli originálny multi-bunkový systém neuro-imunologického systému, ktorý modeluje procesy probiehajúce v mozgu postihnutom Alzheimerovou chorobou. Modelový systém nám umožnil definovať niektoré dôležité dráhy, ktoré hrajú úlohu v skorých štádiách ochorenia a zároveň otvoril cestu k štúdiu ďalších komunikačných dráh medzi neurónom postihnutým tau patológiou a bunkami imunitného systému. Vzhľadom na to, že zatiaľ neexistuje účinná terapia proti Alzheimerovej chorobe, multi-bunkový modelový systém môže slúžiť ako štartovací nástroj na odhalenie rozhodujúceho prvku patologickej kaskády, ktorý bude mať uplatnenie v terapii ochorenia.

CHARAKTERISTIKA VÝSLEDKOV

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

Naše analýzy na multi-komponentnom bunkovom modeli exprimujúcom patologický tau proteín ukázali, že v podmienkach neurozápalu dochádza k výraznej zmene v komunikácii medzi postihnutým neurónom a gliovými bunkami. Potvrdili sme, že neurozápal ovplyvňuje rané fázy AD patogenézy (zvýšená fosforylácia na patologickom, abnormálnom tau proteíne) a tým môže zasiahnuť do postupu ochorenia, prípadne ho urýchliť. Ukázali sme, že v raných fázach patológie neuróny ešte môžu pomocou svojich signálnych molekúl modulovať/tlmiť funkciu mikroglíi prostredníctvom tzv. „Off“ signálnych molekúl (signálne dráhy: CX3CL1-CX3CR1 a CD47-SIRPalfa) a tým zasahovať do vývoja patológie. Ďalej sme ukázali, že zvýšená expresia chaperónu Hsp27, spôsobená prítomnosťou abnormálnych tau proteínov v neurónoch, predstavuje ďalší z výsledkov intenzívnej interbunkovej komunikácie medzi postihnutými neurónmi, mikrogliami a astrocytmi v procese neurozápalu, ktorá môže akcelerovať neurodegeneračné procesy v neskorých štádiách ochorenia. Ďalej sme ukázali, že mikroglie nie sú veľmi efektívne pri degradácii oligomérnych foriem tau proteínu, avšak po aktivácii s LPS (imitácii podmienok pri neurodegeneračných ochoreniach kedy je mikroglia vystavená nefyziologickým hladinám imuno-aktivátorov) sa ich schopnosť degradovať internalizovaný oligomérický tau proteín zvýšila. Aj napriek tomu, že periférne monocyty/makrofágy ďaleko účinnejšie fagocytovali oligomérne formy tau proteínu, výsledky naznačujú že oba potenciálne zdroje makrofágov: periférne krvné monocyty ako aj rezidentné mikroglie sú potenciálne možnými fagocytmi abnormálnych foriem tau proteínu a môžu modulovať neurofibrilárnu patológiu v Alzheimerovej chorobe.

Záverom, naplnili sme ciele projektu zostaviť multi-komponentný neuro-imunologický systém in vitro a charakterizovali sme molekulárne aspekty komunikácie neurón-glia v podmienkach tau patológie.

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

The main objective of the project was to analyze the relationship between neuroinflammation and neurodegeneration in Alzheimer's disease and to reveal the molecular details of intercellular communication between neurons affected by neurodegeneration (exemplified by tau pathology) and cells responsible for the neuroinflammation. To this aim, we have developed the original multi-component, neuro-immunology system, which is based on the co-culture of the key components of CNS (neuron, microglia, astrocyte) in one culture in vitro. Our analyses have shown that communication between neurons and glial cells in the multicellular model is significantly modified by neuroinflammation. We confirmed that neuroinflammation affects early stages of AD pathogenesis by increasing phosphorylation of the truncated abnormal tau protein (and not normal tau protein) and thus may intervene in the disease progression. We have shown, that in the early stages of pathogenesis, neurons can modulate the function of microglia via "Off" signal molecules (signaling pathways: CX3CL1-CX3CR1 and CD47-SIRPalpha) and thus interfere with the development of pathology. Further, we have shown that abnormal tau-induced elevated expression of chaperone Hsp27 in astrocytes is a result of intensive inter-cellular communication between affected neurons, astrocytes and microglia during neuroinflammation. Hsp27 is an important heat shock protein with neuroprotective functions. Its increased expression during early stages of pathology can modulate (attenuate) processes of neurodegeneration in the late stages of the disease. Further, we have shown that microglia are not very efficient in degradation of oligomeric forms of tau protein, however, following activation by LPS (imitating neurodegenerative diseases where microglia are exposed non-physiological levels of immuno-activator) their ability to degrade internalized oligomeric tau proteins is increased. Even though the peripheral blood monocytes/macrophages are much more efficient in phagocytosing oligomeric forms of tau, the results indicate that both types of macrophages have potential to internalize tau protein and can modulate the neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease.

In conclusion, we fulfilled the project's objectives to characterize the disease-modified molecular interactions between the neurons and cells of the immune system by developing an in vitro multicellular model system. We further extended the analyzes to topics that were not contemplated during project submission.

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

Zodpovedný riešiteľ

RNDr. Monika Žilková, PhD

V Bratislave 29. 7. 2015

Štatutárny zástupca príjemcu

Prof. MVDr. Michal Novák, DrSc.

V Bratislave 29. 7. 2015

.....
podpis zodpovedného riešiteľa

.....
podpis štatutárneho zástupcu príjemcu