

## Záverečná karta projektu

Názov projektu Evidenčné číslo projektu **APVV –0206–11**

**Rizikové faktory a proteomický rukopis kognitívnych dysfunkcií animálnych modelov pre ľudskú demenciu**

Zodpovedný riešiteľ **doc.MVDr. Norbert Žilka, PhD.**

Príjemca **Neuroimunologický ústav SAV**

### Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

1. Neuroimunologický ústav SAV
2. Klinika malých zvierat, Univerzita Veterinárskeho Lekárstva a Farmácie v Košiciach
- 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. Filipcik P, Cente M, Zilka N, Smolek T, Hanes J, Kucerak J, Opattova A, Kovacech B, Novak M. Intraneuronal accumulation of misfolded tau protein induces overexpression of Hsp27 in activated astrocytes. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Jul;1852(7):1219-29.
2. Jadhav S, Katina S, Kovac A, Kazmerova Z, Novak M, Zilka N. Truncated tau deregulates synaptic markers in rat model for human tauopathy. *Front Cell Neurosci*. 2015 Feb 23;9:24.
3. Smolek T, Madari A, Farbakova J, Kandrac O, Jadhav S, Cente M, Brezovakova V, Novak M, Zilka N. Tau hyperphosphorylation in synaptosomes and neuroinflammation is associated with canine cognitive impairment. *J Comp Neurol* (prijaté do tlače)
4. Majerova P, Zilkova M, Kazmerova Z, Kovac A, Paholikova K, Kovacech B, Zilka N, Novak

M. Microglia display modest phagocytic capacity for extracellular tau oligomers.  
J Neuroinflammation. 2014 Sep 13;11(1):161.

5. Vyžiadaná prednáška - Žilka N : Prirodzene neusporiadané proteíny, ako nová forma infekčných patogénov. Infekčné a parazitárne choroby zvierat 5. medzinárodná vedecká konferencia. 4. – 5. 9. 2014, Košice, Slovenská republika

### **Uplatnenie výsledkov projektu**

Výsledky projektu majú priamy presah do klinickej praxe. Koncom roku 2015 usporiadame medzinárodné sympóziu zamerané na kognitívne dysfunkcie psov a mačiek s názvom " Behind the curtain of canine and feline dementia – from neuroscience research to treatment". Na sympóziu prijali pozvanie najväčšie svetové osobnosti pracujúce v danej oblasti Gary Landsberg, Joseph Araujo, Nicole Mahy a ďalšie osobnosti. Sympóziu je určené pre klinických veterinárnych lekárov ako aj študentov Univerzity veterinárskeho lekárstva a farmácie v Košiciach. Počas podujatia budeme veterinárnu komunitu informovať o našich objavoch a zároveň budeme prezentovať náš nový diagnostický koncept, ktorý chceme uviesť do praxe. Chceme vytvoriť sieť veterinárnych ambulancií, ktoré budú zachytávať psov s CDS v skorých fázach ochorenia. Týmto spôsobom môžeme začať skorú terapiu, ktorá má potenciál spomaliť ochorenie.

### **CHARAKTERISTIKA VÝSLEDKOV**

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

Projekt vnáša nové poznatky do oblasti výskumu kognitívnej dysfunkcie psov (CDS). Počas riešenia projektu sa nám podarilo zostaviť rýchly a presný diagnostický test, ktorý nám umožňuje identifikovať ochorenie v skorých fázach. V priebehu testovania sme sledovali 4 kognitívne domény - priestorová orientácia, sociálno-spoločenské interakcia, cyklus spánku a bdenia, zmeny eliminačného správania. Celkovo sme vyšetrili 300 psov, z toho 215 psov sme zaradili do štúdie. Zistili sme, že prevalencia CDS bola rovnaká u veľkých a malých plemien vo vekovej kategórii 8-11 rokov (13 % vs 16 %), avšak u starších psov (11–13) prudko vzrástol počet dementných psov pri väčších plemenách (41 % vs 55 %). Zároveň sme popísali patologické zmeny odohrávajúce sa v mozgu psov s CDS. Zistili sme, že klasické neurodegeneračné znaky, ktoré objavujeme v mozgoch pacientov s Alzheimerovou chorobou alebo frontotemporálnou demenciou, nie sú v mozgu starnúcich psov prítomné. Tau neurofibrilárna patológia sa vyskytuje v mozgu len zriedkavo a nemá vplyv na kognitívne zhoršovanie. Avšak tau v synapsiách je významne modifikovaný počas starnutia a súvisí priamo so zmenami kognície. Ďalším znakom ochorenia je prítomnosť zápalovej zložky. Mikroglia, ako hlavná bunková línia imunitného systému mozgu, vykazuje abnormálnu morfológiu, ktorá je typická pre imunosenescenciu. Transkriptomická štúdia ukázala, že okrem mikroglie do imunitnej odpovede zasahujú aj krvné leukocyty, ktoré pravdepodobne vstupujú do starnúceho mozgu. Tieto výsledky naznačujú, že kognitívna dysfunkcia psov reprezentuje akcelerovaný proces starnutia. Predpokladáme, že naše zistenia môžu napomôcť pri hľadaní účinnej terapie, ktorá môže celý proces výrazne spomaliť.

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

The project brings new insights into the research of cognitive dysfunction in dogs (9CDS). We created an empirical, experience-driven composite scale – CAnine DEmentia Scale (CADES). The questionnaire targets four main domains, spatial orientation, social interactions, sleep-awake cycles and house soiling. This approach allows us to identify early cognitive changes and monitor the progressive worsening of cognitive decline within time. We examined 300 dogs, of which 215 dogs were included in the study. We have found that the prevalence of the CDS was similar in large and small breed in the age group 8-11 years (13% vs. 16%) but not in older dogs (11-13), where the number of demented dogs was higher in larger breeds (41% vs 55 %). We also describe the pathological changes occurring in the brain of dogs with CDS.

We have found that hallmarks of human neurodegenerative disorders such as Alzheimer's disease or Frontotemporal dementia, were not present in the aged canine brains. Tau neurofibrillary pathology in the brain occurred rarely and did not affect cognitive deterioration. However synaptic tau was significantly modified during aging and directly correlated with cognitive decline. Another feature of the disease was the presence of neuroinflammation. Microglia, the brain immune cells, showed abnormal morphology that was typical for immunosenescence. Transcriptomic study revealed that in addition to microglia, blood borne leukocytes might enter the aged brain and participated on the inflammatory response of the brain. These results indicate that canine cognitive dysfunction represents accelerated aging process. We propose that our findings may be instrumental in finding of effective therapies that can significantly slow down the process of cognitive decline in dogs.

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

**Zodpovedný riešiteľ**

doc.MVDr. Norbert Žilka, hD.

V Bratislave 29.07.2015

**Štatutárny zástupca príjemcu**

prof. MVDr. Michal Novák, DrSc.

V Bratislave 29.07.2015

.....  
podpis zodpovedného riešiteľa

.....  
podpis štatutárneho zástupcu príjemcu