

Záverečná karta projektu

Názov projektu

Evidenčné číslo projektu

APVV-0634-07**Tvorba, akumulácia a degradácia aberantných proteínov v patogenéze chronických neurodegeneračných ochorení centrálneho nervového systému**

Zodpovedný riešiteľ

doc. RNDr. Peter Filipčík, CSc

Príjemca

Neuroimunologický ústav SAV**Dúbravská cesta 9, 84510 Bratislava****Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený**

1.

Neuroimunologický ústav SAV

Dúbravská cesta 9, 84510 Bratislava

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.

Filipčík P, Cente M, Krajciova G, Vanický I, Novak M.: Cortical and Hippocampal Neurons from Truncated TauTransgenic Rat Express Multiple Markers of Neurodegeneration. Cell Mol Neurobiol. 2009 Sep;29(6-7):895-900.

2.

Cente M, Filipčík P, Mandakova S, Zilka N, Krajciova G, Novak M.: Expression of a truncated

human tau protein induces aqueous-phase free radicals in a rat model of tauopathy – implications for targeted antioxidative therapy. *Journal of Alzheimer's Disease* 2009, 17, 913–920

3.

Cente M, Mandakova S, Filipcik P.: Memantine Prevents Sensitivity to Excitotoxic Cell Death of Rat Cortical Neurons Expressing Human Truncated Tau Protein. *Cell Mol Neurobiol.* 2009 Sep; 29(6-7):945-9.

4.

Krajciova G, Skrabana R, Filipcik P, Novak M. Preserving free thiols of intrinsically disordered tau protein without the use of a reducing agent. *Anal Biochem.* 2008 Dec 15; 383(2):343-5.

5.

KRAJČIOVÁ, Gabriela - FILIPČÍK, Peter - ČENTE, Martin - ŠKRABANA, Rostislav - NOVÁK, Michal. The role of oxidative and nitrosative stress in generation of high molecular aggregates of misfolded tau proteins in tauopathies and Alzheimers disease. In *FENS Forum : abstracts.* - 2010, 2010, vol. 5, p. 134.23.

Uplatnenie výsledkov projektu

CHARAKTERISTIKA VÝSLEDKOV

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

Cieľom projektu bolo definovať chronológiu molekulových dejov v skorých fázach tauopatií včítane Alzheimerovej choroby. V priebehu riešenia projektu sme prispeli k objasneniu úlohy modifikovaného ľudského tau proteínu v spojení s nitračným a oxidačným stresom. Molekulovú analýzu sme vykonali na úrovni rekombinantných proteínov, izolovaných a in vitro kultivovaných buniek (geneticky modifikovaných neuroblastomových bunkových línií a potkaních primárnych neurónov) ako aj na úrovni animálneho modelu - in vivo. Prispeli sme k objasneniu spôsobu intracelulárnej degradácie patologických foriem tau proteínov ako vnútrobunkovej obrany neurónov pred akumuláciou týchto aberantných proteínov. Navrhli sme model pre reguláciu hladiny nesprávne zvinutých tau proteínov v neurónoch a sformulovali sme nasledovné hypotézy: 1. Oxidácia a nitrácia ako rizikové faktory sú pre priebeh neurofibrilárnej patológie podstatné deje a signifikantne ju urýchľujú. Je však pravdepodobné že to nie sú iniciačné deje a v chronológii patologických procesov nastupujú až po proteolytickom skrátení tau proteínu, ktoré je podstatným patogenetickým procesom. 2. Existujú možnosti špecifickej vnútrobunkovej degradácie aberantných proteínov generovaných v neurónoch CNS, a to prostredníctvom regulácie aktivity alebo expresie niektorých heat shock proteínov.

Najdôležitejšie závery projektu: 1. Akumulácia nesprávne zvinutého tau proteínu je induktorom expresie Hsp27. 2. Predpokladáme, že efektívne potlačenie neurodegenerácie možno dosiahnuť vhodnou manipuláciou expresie alebo aktivity Hsp27. 3. Nesprávne zvinutý tau proteín je degradovateľný v proteazóme a jeho degradáciu možno stimulovať inhibíciou aktivity Hsp90.

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

The major aim of the project was determination of the chronology of molecular events in early phase of the tauopathies including Alzheimer's disease. Our results have shown the role of misfolded human tau protein in connection with the oxidative and nitrosative stress. The molecular analysis was performed on the level of recombinant proteins, cultured cells in vitro (genetically modified neuroblastoma cells and rat primary neurons) and on the level of transgenic animals - in vivo. We have contributed to the clarification of intracellular

degradation of pathological forms of tau protein as a potential defense mechanism of neurons against the accumulation of aberrant proteins. We have also proposed the model for regulation of the level of aberrant proteins in neurons and based the following hypothesis: 1. Oxidation and nitration of tau proteins are significant risk factors for neurofibrillary degeneration, which is strongly accelerated by them. However these events are most probably not playing the role in onset of neurodegeneration. In the chronology of pathological processes follow the proteolytic truncation of tau protein, which seems to be the principal cause of the disease. 2. There are the possibilities of specific intracellular degradation of aberrant proteins generated in neurons of CNS, most likely through the regulation of activities and/or expression of heat shock proteins. The most significant conclusions of the project are as follows: 1. Accumulation of misfolded tau protein induces over-expression of Hsp27. 2. Finally our data indicate that an effective alleviation of neurodegeneration can be reached via manipulation of the activity or expression of Hsp27 and misfolded tau protein is degradable in proteasome. The proteosomal degradation of misfolded tau can be accelerated via inhibition of Hsp90 activity.

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

Zodpovedný riešiteľ

doc. RNDr. Peter Filipčík, CSc.

V Bratislave 28. 01. 2011

Štatutárny zástupca príjemcu

Prof. MVDr. Michal Novák, DrSc. Dr.h.c.

V Bratislave 28. 01. 2011

.....
podpis zodpovedného riešiteľa

.....
podpis štatutárneho zástupcu príjemcu