

## Záverečná karta projektu

Názov projektu Evidenčné číslo projektu **APVV-14-0872****Model bunkovej komunikácie medzi nervovým a imunitným systémom v Alzheimerovej chorobe**Zodpovedný riešiteľ **doc., MVDr. Norbert Žilka, PhD.**Príjemca **Neuroimunologický ústav SAV**

### Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

Neuroimunologický ústav SAV

### Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

-

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

0

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

First-in-Rat Study of Human Alzheimer's Disease Tau Propagation.

Smolek T, Jadhav S, Brezovakova V, Cubinkova V1, Valachova , Novak P, Zilka N

Mol Neurobiol. 2018 May 16. doi: 10.1007/s12035-018-1102-0. [Epub ahead of print]

### Uplatnenie výsledkov projektu

Projekt je zameraný na pochopenie šírenia neurofibrilárnej patológie v mozgu pacientov s demenciou Alzheimerovho typu. Pre účely sledovania molekulových procesov sme využívali transgénne animálne modely. Naše zistenia ukazujú, že šírenie patológie môže byť viazané na špecifický kmeň patologickej formy tau proteínu, ktorý sa líši od pacienta k pacientovi. Zdá sa, že genetické pozadie a naladenie imunitného systému nemajú významný vplyv na rýchlosť šírenia neurofibrilárnej patológie v našich in vivo modeloch. Výsledky nášho projektu naznačujú, že kmeň tau proteínu určuje rýchlosť šírenia patológie a tým ovplyvňuje progresiu ochorenia. Pochopenie existencie jednotlivých kmeňov môže napomôcť k personalizovanej terapii ľudských foriem demencie. Zároveň ukazujeme, že niektoré kmene tau proteínu dokážeme ovplyvniť prostredníctvom aktívneho života, zatiaľ čo agresívnejšie kmene spúšťajú rýchlu kaskádu zmien a vďaka tomu je nefarmakologická liečba menej úspešná. Naše zistenia môžu viesť k pochopeniu mechanizmu rýchlej a pomalej progresii ochorenia a v budúcnosti môžu viesť k vývoju diagnostického testu, ktorý by dokázal jednotlivé kmene diagnostikovať už počas života pacienta.

### Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v slovenskom jazyku

**(max. 20 riadkov)**

Hlavným cieľom projektu bolo popísať mechanizmus bunkovej a molekulárnej komunikácie nervového a imunitného systému v procese tau neurodegenerácie. Počas riešenia projektu sme pripravili dva animálne modely. Humanizovaný potkaní model, ktorý reprodukuje ľudskú neurofibrilárnu degeneráciu v hipokampe a myšací model s aplikovanou tau patológiou (CX3CR1-CRE), ktorý sme používali na pochopenie interakcií patologických foriem tau proteínu a neurozápalu.

Ľudský patologicky modifikovaný tau proteín, po podaní do mozgu animálneho modelu, dokázal indukovať neurofibrilárnu patológiu a šíriť ju na väčšie vzdialenosti od miesta podania. V počiatočnej fáze je neurodegenerácia indukovaná ľudským tau proteínom, zatiaľ čo v ďalšej fáze už novo vznikajúce patologické formy preberajú „infekčné“ schopnosti a môžu sa ďalej šíriť mozgom. Jednotlivé kmene pochádzajúce od rôznych pacientov sa môžu od seba líšiť v miere indukcie patológie ako aj v agresivite šírenia.

Obohatené prostredie, ktoré má pozitívny vplyv na neurozápal, modulovalo aktivitu nervových buniek ako aj imunitnú odpoveď, čo následne viedlo k zníženiu množstva patologických štruktúr, k zmierneniu pro-zápalových reakcií a k zvýšenému prechodu leukocytov z periférie do mozgu. Avšak obohatené prostredie dokázalo ovplyvniť šírenie patológie len u tých zvierat, kde sme podali menej agresívny kmeň tau proteínu.

Sledovali sme aj vplyv genetického pozadia na rýchlosť šírenia neurofibrilárnej patológie. Využili sme dve transgénne línie W72 a SHR72, ktoré produkujú skrátenú formu tau proteínu. Napriek významne odlišnému genetickému pozadiu, ktorá sa prejavuje odlišným typom zápalovej odpovede, sme nepozorovali žiadny vplyv genetického pozadia na neuropatológiu tau.

S využitím neurozobrazovacích techník sme analyzovali aktiváciu mikroglíí v procese šírenia neurofibrilárnej patológie. Mikroglia vykazovala mierne morfológické zmeny aktivácie, zdá sa, že ďaleko dôležitejšia bude jej úloha v priamych molekulových interakciách s poškodenými nervovými bunkami.

Projekt prináša nový pohľad na neuro-imunitnú interakciu v procese šírenia neurofibrilárnej patológie. Imunitný systém mozgu nie je schopný eliminovať šírenie patológie, ale za istých okolností ho môže spomaliť. Aktívny spôsob života (fyzické a kognitívne aktivity) môže ovplyvniť rýchlosť rozvoja neurofibrilárnej degenerácie v mozgu.

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

The main aim of the project is to understand the mechanism of the cellular and molecular interaction between neuronal and immune system. We have created two animal models, humanised rat model, which fully recapitulates human neurofibrillary degeneration in the hippocampus and mouse model (CX3CR1-CRE) with injected pathological tau protein, which we have utilised to understand the interaction between disease forms of tau and neuroinflammation.

The human pathologically modified tau protein – after administration into the brain – induced and drove neurofibrillary degeneration. The pathology was spread from the area of injection into the adjacent areas. In the first stage, tau pathology is driven mainly by human disease tau protein, while in the later stages the process of neurodegeneration can be driven by endogenous tau. We have tested several human tau strain isolated from various Alzheimer's disease patients, they significantly differ in the speed of spreading.

Enriched environment, which was show to have positive impact on neuroinflammation, modulated the activity of neuronal cells, neuroinflammation and increased the leukocytes trafficking into the brain, reduced the number of tau pathology. However, it is important to note, that the effect of enriched environment was visible only in the case of less aggressive tau strains.

We have analysed the impact of gene environment on the speed of tau spreading.

Previously, we demonstrated that expression of truncated tau in two different genetic rat strains led to the different inflammatory response to the neurodegeneration. In this project, we administered pathological tau into the hippocampus of these two different rat strains. No effect of the gene environment was found.

By using neuroimaging we monitored the activation of microglia cells after administration of diseased tau into the cortex of transgenic mice. Microglia was only mildly activated, which suggests that molecular interaction may play more important role than activation as such.

The project brings new view on the neuro-immune interactions during the process of neurofibrillary degeneration. Immune system of the brain is no able to fully eliminate the spreading of tau pathology, although in some specific condition it might slow down this process. The active life style (physical activity and cognitive stimulation) may also influence the development of neurodegeneration in the brain.

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

**Zodpovedný riešiteľ**

doc., MVDr. Norbert Žilka, PhD.

**Štatutárny zástupca príjemcu**

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

V ..... dňa .....

V ..... dňa .....

.....  
Podpis zodpovedného riešiteľa

.....  
Podpis štatutárneho zástupcu príjemcu