

Záverečná karta projektu

Názov projektu Evidenčné číslo projektu **APVV-15-0205****Zmeny regulácie neuritogenézy vo vzťahu k neurovývinovým ochoreniam**Zodpovedný riešiteľ **RNDr. Ján Bakoš, PhD.**Príjemca **Biomedicínske centrum SAV - Ústav experimentálnej endokrinológie****Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený**Ústav experimentálnej endokrinológie
Biomedicínske centrum, SAV
Dúbravská cesta 9, Bratislava
845 05, Bratislava**Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení**Institut de Neurobiologie de la Méditerranée
INMED UMR1249
Parc scientifique de Luminy
163 avenue de Luminy
BP13 - 13273
Marseille
Francúzsko**Udelené patenty/podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory, ktoré sú výsledkami projektu**

x

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

1. REICHOVÁ, Alexandra - ZAŤKOVÁ, Martina - BAČOVÁ, Zuzana - BAKOŠ, Ján. Abnormalities in interactions of Rho GTPases with scaffolding proteins contribute to neurodevelopmental disorders. In Journal of Neuroscience Research, 2018, vol. 96, no. 5, p. 781-788. (2.662 - IF2017). ISSN 0360-4012.
2. ZAŤKOVÁ, Martina - REICHOVÁ, Alexandra - BAČOVÁ, Zuzana - ŠTRBÁK, Vladimír - KISS, Alexander - BAKOŠ, Ján. Neurite outgrowth stimulated by oxytocin is modulated by inhibition of the calcium voltage-gated channels. In Cellular and Molecular Neurobiology, 2018, vol. 38, no. 1, p. 371-378. (3.895 - IF2017). ISSN 0272-4340.
3. ZAŤKOVÁ, Martina - BAČOVÁ, Zuzana - PUERTA, Francisco - LEŠŤANOVÁ, Zuzana - ALANAZI, M. - KISS, Alexander - REICHOVÁ, Alexandra - CASTEJON, Ana M. - OSTATNÍKOVÁ, Daniela - BAKOŠ, Ján. Projection length stimulated by oxytocin is modulated by the inhibition of calcium signaling in U-87MG cells. In Journal of Neural Transmission, 2018, vol. 125, no. 12, p. 1847-1856. (2.776 - IF2017). ISSN 0300-9564.
4. BAKOŠ, Ján - SRANČÍKOVÁ, Annamária - HAVRÁNEK, Tomáš - BAČOVÁ, Zuzana.

Molecular mechanisms of oxytocin signaling at the synaptic connection. In *Neural Plasticity*, 2018, vol. 2018, art. ID 4864107, 9 p. (3.161 - IF2017). ISSN 2090-5904.

5. ZAŤKOVÁ, Martina - REICHOVÁ, Alexandra - BAČOVÁ, Zuzana - BAKOŠ, Ján.

Activation of the oxytocin receptor modulates the expression of synaptic adhesion molecules in a cell-specific manner. In *Journal of Molecular Neuroscience*, 2019, vol. 68, no. 2, p. 171-180. (2.577 - IF2018). ISSN 0895-8696.

6. EL FALOUGY, Hisham - FILOVÁ, Barbora - OSTATNÍKOVÁ, Daniela - BAČOVÁ, Zuzana - BAKOŠ, Ján. Neuronal morphology alterations in autism and possible role of oxytocin. In *Endocrine Regulations*, 2019, vol. 53, no. 1, p. 46-54. ISSN 1210-0668.

Uplatnenie výsledkov projektu

Hlavným uplatnením výsledkov projektu je porozumenie neuroendokrinných mechanizmov rastu neuritov. Praktické poznatky zahŕňajú zistenie, že skafoldové a synaptické proteíny, ktorých abnormality súvisia s etiológiou autistických ochorení majú vplyv aj na rast neuritov. Heterogénnosť týchto ochorení môže závisieť od tkanivovo a bunkovo špecifickej tvorby synaptických proteínov. Naše zistenia podporujú hypotézu, že oxytocín v skorých štádiách vývinu stimuluje prostredníctvom svojho receptora rast neuritov a ovplyvňuje adhézne molekuly. Z tohto pohľadu existuje potenciálna aplikácia našich výsledkov v cieľnom ovplyvnení adhézných molekúl prítomných na membránach neuronálnych buniek pomocou oxytocínu, alebo príbuzných neuropeptidov. Takýto prístup by mohol aspoň čiastočne kompenzovať patofyziologické a behaviorálne dosledky prítomné u autistických ochorení. Za významný limitujúci faktor možno považovať komplexnosť vývinových zmien v mozgu, ktoré je potrebné ďalej študovať.

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

Počas riešenia projektu boli získané vzácne dáta pochádzajúce z modelov vývinových ochorení akými sú autistické spektrum, Prader-Williho syndróm a Schaaf-Yangov syndróm. Potvrdili sme vzťah medzi neuritogenezou a aktiváciou oxytocínového receptora prinajmenšom v niektorých typoch neuronálnych buniek. Z našich výsledkov tiež vyplýva, že oxytocín stimuluje skafoldové proteíny prepájajúce iónové kanály na postynaptickej neuronálnej membráne a synaptické proteíny spojené s rastom neuritov. Narušenie oxytocínovej signalizácie prostredníctvom vnútrobunkového vápnika, vedie k abnormalitám v raste neuritov. Oxytocín v skorých štádiách vývinu ovplyvňuje adhézne molekuly, čo môže byť rozhodujúcim činiteľom pri formovaní nervových okruhov pre sociálne správanie. Pozorovali sme zmeny rastu neuritov a morfológie hipokampálnych neurónov v animálnych modeloch Prader-Williho syndrómu. Oxytocín čiastočne kompenzuje abnormality prítomné v neuronálnych bunkách z animálnych modelov autistických ochorení, ale v in vivo podmienkach nie je tento vplyv výrazný. Na hodnotení molekulárnych, fyziologických a morfológických parametrov sa podieľalali doktorandi a diplomanti a podarilo sa nám nadviazať novú zahraničnú spoluprácu. Našimi experimentálnymi štúdiami sme prispeli k dôkazom, že zmeny neuritogenézy sprevádzajú vznik a rozvoj vývinových ochorení.

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

The project implementation has brought valuable data from the experimental models of neurodevelopmental disorders such as autism, Prader-Willi syndrome and Schaaf-Yang syndrome. We have confirmed a link between neuritogenesis and activation of oxytocin receptor at least in certain types of neuronal cells. Based on our results, oxytocin stimulates scaffolding proteins known to be associated with clusters of ion channels at the neuronal cell membrane. We have found that oxytocin contributes to regulation of synaptic proteins linked to neurite outgrowth. Alteration of oxytocin signaling in intracellular calcium results in neurite outgrowth abnormalities. Oxytocin during early brain development affects cell-adhesion molecules underlying formation of neural circuits important for control of social behavior. We have observed altered morphology and neurite outgrowth in hippocampal neurons derived from the models of Prader-Willi syndrome. Oxytocin partially compensated abnormalities present in neuronal cells from animal models of autism, however in vivo effects have been less significant. Doctoral and pregradual students have been involved in evaluation of molecular, physiological and morphological parameters. Moreover, we have established

new foreign collaboration. Our experimental studies contribute to evidence, that alterations in neuritogenesis accompany etiology of neurodevelopmental disorders.