



Záverečná karta projektu

Názov projektu

Evidenčné číslo projektu

APVV-18-0302

Vývoj nových prístupov na terapiu tauopatií využívajúcich transportné peptidy pre liečivá a protilátky do mozgu

Zodpovedný riešiteľ **PharmDr. Andrej Kováč, PhD.**

Príjemca **Neuroimunologický ústav SAV, v. v. i.**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

Neuroimunologický ústav SAV, v.v.i.

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

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

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

Rok 2020

1. Michalicova A, Majerova P, Kovac A. Tau Protein and Its Role in Blood-Brain Barrier Dysfunction. Front Mol Neurosci. 2020;13:570045. Published 2020 Sep 30. doi:10.3389/fnmol.2020.570045. 2020: 5.63 - IF, Q1 – JCR, 1.58 – SJR. Citácie 17.
2. Hanes J, Dobakova E, Majerova P. Brain Drug Delivery: Overcoming the Blood-brain Barrier to Treat Tauopathies. Curr Pharm Des. 2020;26(13):1448-1465. doi: 10.2174/1381612826666200316130128. PMID: 32178609. 2020: 2.63 - IF, Q2 – JCR, 0.57 – SJR. Citácie 2.
3. Sinsky J, Majerova P, Kovac A, Kotlyar M, Jurisica I, Hanes J. Physiological Tau Interactome in Brain and Its Link to Tauopathies. J Proteome Res. 2020 Jun 5;19(6):2429-2442. doi: 10.1021/acs.jproteome.0c00137. Epub 2020 May 7. PMID: 32357304. 2020: 4.46 - IF, Q1 – JCR, 1.35 – SJR. Citácie 10.
4. Piastansky J, Barath P, Majerova P, Galba J, Mikus P, Kovacech B, Kovac A. A simple and rapid LC-MS/MS and CE-MS/MS analytical strategy for the determination of therapeutic peptides in modern immunotherapeutics and biopharmaceutics. J Pharm Biomed Anal. 2020 Sep 10;189:113449. doi: 10.1016/j.jpba.2020.113449. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32622303. 2020: 3.2 - IF, Q2 – JCR, 0.66 – SJR. Citácie 6.
5. Sinsky J, Pichlerova K, Hanes J. Tau Protein Interaction Partners and Their Roles in Alzheimer's Disease and Other Tauopathies. Int J Mol Sci. 2021;22(17):9207. Published 2021 Aug 26. doi:10.3390/ijms22179207. 2020: 5.92 - IF, Q1 – JCR, 1.18 – SJR. Citácie
6. Majerova P, Hanes J, Olesova D, Sinsky J, Pilipcinec E, Kovac A. Novel Blood-Brain

Barrier Shuttle Peptides Discovered through the Phage Display Method. *Molecules*. 2020 Feb 17;25(4):874. doi: 10.3390/molecules25040874. PMID: 32079185; PMCID: PMC7070575. 2020: 4.41 - IF, Q1 – JCR, 0.71 – SJR. Citácie 10.

Rok 2021

1. Olešová D, Majerová P, Hájek R, Piešťanský J, Brumarová R, Michalicová A, Jurkanin B, Friedecký D, Kováč A. GM3 Ganglioside Linked to Neurofibrillary Pathology in a Transgenic Rat Model for Tauopathy. *Int J Mol Sci*. 2021 Nov 22;22(22):12581. doi: 10.3390/ijms222212581. PMID: 34830461; PMCID: PMC8622195. 2021: 5.92 - IF, Q1 – JCR, 1.46 – SJR. Citácie 1.
2. Piestansky J, Matuskova M, Cizmarova I, Majerova P, Kovac A, Mikus P. Ultrasensitive determination of serotonin in human urine by a two dimensional capillary isotachopheresis-capillary zone electrophoresis hyphenated with tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A*. 2021 Jul 5;1648:462190. doi: 10.1016/j.chroma.2021.462190. Epub 2021 Apr 27. PMID: 33979756. 2021: 1.61 - IF, Q1 – JCR, 1.01 – SJR. Citácie 4.
3. Mihaljevic S, Michalicova A, Bhide M, Kovac A. Pathophysiology of the choroid plexus in brain diseases. *Gen Physiol Biophys*. 2021 Nov;40(6):443-462. doi: 10.4149/gpb_2021032. PMID: 34897020. 2021: 1.51 - IF, Q3 – JCR, 0.33 – SJR. Citácie 1.

Rok 2022

1. Piestansky J, Forgacsova A, Olesova D, Galba J, Mikus P, Majerova P, Kovac A. Targeted UHPLC-ESI-MS/MS Analysis of Selected Neurotransmitters, Tryptophan and Its Metabolite Kynurenine in Tau Transgenic Rat Brain Tissue: A Pivotal Study. *Separations*. 2022 January doi.org/10.3390/separations9010016. 2022: 1.9 - IF, Q2 – JCR, 0.49 – SJR. Citácie 0.
2. Majerova P, Olesova D, Golisova G, Buralova M, Michalicova A, Vegh J, Piestansky J, Bhide M, Hanes J, Kovac A. Analog of kynurenic acid decreases tau pathology by modulating astrogliosis in rat model for tauopathy. *Biomed Pharmacother*. 2022 Aug;152:113257. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113257. Epub 2022 Jun 14. PMID: 35714514. 2022: 6.53 - IF, Q1 – JCR, 1.19 – SJR.

Uplatnenie výsledkov projektu

V oblasti vývoja nových terapeutík CNS predstavuje HEB veľkú prekážku a je jedným z najvýznamnejších limitujúcich faktorov. Peptidy ako transportné vektory nanoprotílátok by mohli slúžiť na in vivo molekulárne zobrazovanie patologických zmien mozgu pomocou PET a tak umožniť nový druh tzv. "presnej farmakológie" dôležitej pri liečbe a preklinickej diagnostike neurodegeneratívnych ochorení. Naše výsledky zároveň ukázali, že syntetické analógy kyseliny kynurenínovej môžu mať neuroprotektívne účinky a mohli by predstavovať nový terapeutický spôsob v liečbe neurodegeneratívnych ochorení akými sú tauopatie.

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

Riešený projekt z oblasti výskumu mozgu bol venovaný jednej z najdôležitejších problematik- štúdiu hematoencefalickej bariéry (HEB) ako hlavnej prekážky pre transport neurofarmaceutík do centrálnej nervovej sústavy. Pri riešení projektu sme sa zamerali na vývoj nových farmakologicky aktívnych peptidových transportných systémov s cieľom nájsť vektory vhodné pre transport neuroprotektívnych malých molekúl a bioliečiv cez HEB. Bunku penetrujúce peptidy sme využili ako transportné vektory pre malé neuroprotektívne molekuly (kynurenínová kyselina) a nanoprotílátky (tau špecifické nanoprotílátky). Vytvorené peptidové konjugáty boli testované za účelom ukázať: (1) schopnosť dopraviť potenciálne neuroterapeutikum do mozgového parenchýmu bez porušenia integrity HEB, (2) schopnosť ovplyvniť neurofibrilárnu patológiu a zápalové zmeny asociované s neurofibrilárnou patológiou, (3) schopnosť zobrazovať tau neurofibrilárnu patológiu v mozgu transgénnych zvierat.

Naše výsledky ukázali, že tau špecifické nanoprotílátky, v porovnaní s konvenčnými monoklonálnymi protílátkami, efektívnejšie prechádzajú cez HEB. Zároveň sú schopné rozpoznať neurofibrilárnu patológiu v mozgovom tkanive transgénnych zvierat a mohli by tak slúžiť na in vivo molekulárne zobrazovanie patologických zmien mozgu.

V druhej časti projektu boli pripravené konjugáty transportného peptidu a syntetického

analógu kyseliny kynurenínovej. Pomocou moderných experimentálnych metód a využitím animálneho modelu pre tauopatie sme demonštrovali neuroprotektívny účinok použitého analógu. Zvolený prístup by tak mohol predstavovať nový terapeutický spôsob v liečbe neurodegeneratívnych ochorení akými sú tauopatie.

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

Our project in the field of brain research was focused on one of the most important problems - the study of the blood-brain barrier (BBB) as the main obstacle to the transport of pharmaceuticals into the central nervous system. We focused on the development of new pharmacologically active peptide transport systems to find vectors suitable for the transport of neuroprotective small molecules and biomedicines across the BBB. We used cell-penetrating peptides as transport vectors for small neuroprotective molecules (kynurenic acid) and nanobodies (tau-specific nanobodies). The peptide conjugates were tested to show: (1) the ability to deliver a potential neurotherapeutic to the brain parenchyma without violating the integrity of BBB, (2) the ability to affect neurofibrillary pathology and inflammatory changes associated with neurofibrillary pathology, (3) the ability to visualize tau neurofibrillary pathology in the brain of transgenic animals. Our results showed that tau-specific nanobodies, compared to conventional monoclonal antibodies, cross the BBB more efficiently. At the same time, they can recognize neurofibrillary pathology in the brain tissue of transgenic animals and could thus serve for in vivo molecular imaging of pathological changes in the brain. In the second part of the project, conjugates of a transport peptide and a synthetic analog of kynurenic acid were prepared. Using modern experimental methods and using an animal model for tauopathies, we demonstrated the neuroprotective effect of the analog. Our approach could represent a new therapeutic method in the treatment of neurodegenerative diseases such as tauopathies.