



Záverečná karta projektu

Názov projektu

Evidenčné číslo projektu

APVV-19-0585

Inhibičné kortikálne obvody kognitívnej dysfunkcie pri Alzheimerovej chorobe

Zodpovedný riešiteľ **MUDr. Mgr. Tomáš Hromádka, 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

Cold Spring Harbor Laboratory, New York, U.S.A.

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

Vogels, T., Hromádka, T. (2022). Tau Pathology in Neurodegenerative Diseases . In: Peplow, P.V., Martinez, B., Gennarelli, T.A. (eds) Neurodegenerative Diseases Biomarkers. Neuromethods, vol 173. Humana, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1712-0_4

Reid A.P., Zador, A.M., Hromádka, T., Early dynamics of excitation and inhibition maintain late frequency tuning in auditory cortex. bioRxiv 2024.01.26.577483; doi: <https://doi.org/10.1101/2024.01.26.577483>

Vogels, T., Vargová, G., Hromádka, T., Astrocytic tau inclusions lead to microglial abnormalities, but leave neuronal networks intact. bioRxiv 2024.01.28.577642; doi: <https://doi.org/10.1101/2024.01.28.577642>

Ďalšie publikácie popisujúce konkrétne zmeny aktivity kôrových parvalbumín-pozitívnych interneurónov, výber správnych modelov šírenia neurodegeneratívnych procesov v mozgu a popis zmien extracelulárneho prostredia príbuzného zmenám pri neurodegeneratívnych ochoreniach sú v recenznom konaní alebo pripravené na odoslanie.

Uplatnenie výsledkov projektu

Výsledky projektu ukazujú na potrebu štúdia zmien morfológie a aktivity konkrétnych typov buniek mozgu pri rozvoji neurodegeneratívnych zmien. Výsledky zdôrazňujú pravdepodobne významnú úlohu zmenenej aktivity kôrových interneurónov, ku ktorej dochádza spolu s rozvojom počiatočných histopatologických zmien, avšak ešte pred rozvojom charakteristických kognitívnych zmien. Poznanie charakteristických zmien aktivity pri neurodegeneratívnych ochoreniach sľubuje priniesť nové možnosti pre diagnostiku, či

príp. aj liečebné postupy takýchto ochorení. Zmenená aktivita a/alebo funkcia špecifických typov neurónov pri ochoreniach mozgu však tiež pomáha porozumieť úlohe týchto typov buniek v zdravom mozgu. V neposlednom rade sa, aj vďaka výsledkom projektu, rozvinulo pracovisko umožňujúce výskum morfológických a funkčných zmien v mozgu hlodavcov in-vivo.

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

V rámci projektu sme vyvinuli a aplikovali nové metódy vytvorenia modelov tauopatií (Alzheimerova choroba, progresívna supranukleárna obrna a pod.) s využitím adeno-asociovaných vektorov dizajnovaných na zvýšenú expresiu ľudského skráteného tau proteínu vo vybraných typoch buniek mozgu hlodavcov. Cielená aplikácia týchto vektorov nám umožnila sledovať progresiu tau-indukovanej patológie in vivo v typoch buniek definovaných špecifickými promótorami kontrolujúcimi expresiu tau proteínu. Takto vytvorené modely umožňujú štúdium aj takých ochorení, pre ktoré doposiaľ nebol k dispozícii dostatočný výber vhodných animálnych modelov. Cielená tvorba histopatologických zmien typických pre niektoré ochorenia umožňuje aj štúdium špecifických zmien aktivity a funkcie rôznych typov buniek centrálnej nervovej sústavy pri týchto ochoreniach. Na príklade tzv. astrocytárnych tauopatií sa nám podarilo ukázať, ako skoré štádiá rozvoja astrocytárnej tau patológie ovplyvňujú morfológiu mikroglií, avšak nemajú priamy dopad na aktivitu neuronálnych obvodov v postihnutých kôrových oblastiach.

Projekt bol zameraný aj na štúdium aktivity kôrových interneurónov a možných zmien tejto aktivity v skorých štádiách Alzheimerovej choroby a príbuzných neurodegeneratívnych ochorení. Použitím kombinácie intracelulárnych elektrofyziologických záznamov a optogenetickej kontroly neuronálnej aktivity in-vivo sa nám podarilo priamo ukázať jednu z hlavných úloh parvalbumín-pozitívnych interneurónov, zabezpečujúcich tzv. rýchlu doprednú inhibíciu, pri spracovaní senzorických stimulov v sluchovej kôre myší. Predovšetkým však, s využitím modelu cielenej neuronálnej exprese ľudského skráteného proteínu tau, sme získali dáta naznačujúce, že histopatologické zmeny v ranných štádiách Alzheimerovej choroby sú sprevádzané zmenami aktivity parvalbumín-pozitívnych kôrových interneurónov, ktoré tak môžu reprezentovať jedny z prvých príznakov dysfunkcie neuronálnych okruhov pri patológii vyvolanej tau proteínom.

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

We have developed and applied new approaches of creating models of tauopathies (Alzheimer's disease, Progressive supranuclear palsy, etc.) using adeno-associated vectors designed to induce increased expression of human truncated tau protein in selected classes of cells in rodent brains. After a targeted application of these vectors we were to follow the progression of tau-induced pathology in vivo in cell classes defined by specific promoters controlling the expression of tau protein. Such models can be used to study even those disorders for which there's a lack of suitable animal models. Targeted induction of disorder-specific histopathological changes also enables study of specific changes in the activity and function of various cellular classes in the central nervous system during pathogenesis. We have used an AAV-based model of astrocytic tauopathy to show how early stages of astrocytic tau pathology influence the morphology of nearby microglia, without having an immediate impact on the activity of neuronal circuits in affected cortical regions.

The project was also focused on the study of the activity of cortical interneurons and possible changes of their activity during the early stages of Alzheimer's disease and associated neurodegenerative disorders. Using a combination of intracellular electrophysiological recordings and optogenetic control of neuronal activity in-vivo we have demonstrated directly one of the main functions of parvalbumin-positive interneurons, providing fast feed-forward inhibition, in processing sensory stimuli in the auditory cortex. Importantly, however, using a model of targeted neuronal expression of human truncated tau protein we have obtained data suggesting that early histopathological changes characteristic for Alzheimer's disease are accompanied by changes in the activity of parvalbumin-positive interneurons, which might represent an early event in tau-induced dysfunction of neuronal circuits.