

## Záverečná karta projektu

Názov projektu

Evidenčné číslo projektu

**LPP-0039-09**

**Imunita v tauopatiách - dopad aktivácie a supresie imunitného systému na neurodegeneráciu v transgénnom modeli potkana exprimujúcom skrátenu formu tau proteínu**

Zodpovedný riešiteľ **Jozef Hanes**Príjemca **Neuroimunologický ústav SAV**

### Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

1. Neuroimunologický ústav SAV
- 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.

Zilka N, Stozicka Z, Cente M, Kazmerova Z, Kovacech B, Novak M., Immunomodulation of Memory Impairing Protein Tau in Alzheimer's Disease. Neurodegener Dis. 2012;10(1-4):242-5. doi: 10.1159/000333125. Epub 2012 Mar 13.

2.

Zilka N, Kazmerova Z, Jadhav S, Neradil P, Madari A, Obetkova D, Bugos O, Novak M., Who fans the flames of Alzheimer's disease brains? Misfolded tau on the crossroad of neurodegenerative and inflammatory pathways.

J Neuroinflammation. 2012 Mar 7;9:47. doi: 10.1186/1742-2094-9-47.

3.

Kovac A, Zilka N, Kazmerova Z, Cente M, Zilkova M, Novak M. Misfolded truncated protein  $\tau$  induces innate immune response via MAPK pathway. J Immunol. 2011 Sep 1;187(5):2732-9.

4.

Zilka N, Zilkova M, Kazmerova Z, Sarissky M, Cigankova V, Novak M. Mesenchymal stem cells rescue the Alzheimer's disease cell model from cell death induced by misfolded truncated tau. Neuroscience 2011 Oct 13;193:330-7.

5.

Stozicka Z, Zilka N, Novak P, Kovacech B, Bugos O, Novak M. Genetic background modifies neurodegeneration and neuroinflammation driven by misfolded human tau protein in rat model of tauopathy: implication for immunomodulatory approach to Alzheimer's disease. J Neuroinflammation. 2010 Oct 12;7:64. (IF = 4,68)

### **Uplatnenie výsledkov projektu**

Nakoľko sa jedná o projekt základného výskumu dosiahnuté výsledky nemajú bezprostredný medicínsky dopad, avšak jednoznačne prispeli k objasneniu patogenetických mechanizmov prebiehajúcich pri demencii Alzheimerového typu. Okrem toho boli experimentálne dáta publikované v odborných vedeckých časopisoch.

### **CHARAKTERISTIKA VÝSLEDKOV**

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

Stereologická kvantifikácia preukázala u transgénnych zvierat v terminálnom štádiu dramatické (viac než dvojnásobné) zvýšenie počtu mikroglíí v porovnaní s rovnako starými netransgénymi potkanmi. U transgénnych potkanov značné percento z týchto mikroglíí – takmer 15 % - vykazuje morfológiu fagocytov. U netransgénnych potkanov je to menej ako 2 %. Zaujímavou skutočnosťou je, že sme nepozorovali významnú koreláciu medzi počtom mikroglíí a neurofibrilárnych kľbiek.

Stimulácia prostredníctvom lipopolysacharidu, ktorý je považovaný za veľmi silný induktor zápalovej odpovede, nevedla k zvýšeniu neurozápalu v mozgu ani k zvýšenej tvorbe neurofibrilárnej patológie. Zdá sa, že celková imunitná odpoveď voči LPS bola nedostatočná, čo je v kontradičcii s predchádzajúcimi výsledkami iných vedeckých skupín, ktoré na transgénnych myšiach preukázali zvýšenú fosforyláciu tau proteínu po podaní LPS. V in vitro experimentoch sa nám podarilo zistiť, že patologicky modifikovaný tau proteín je schopný stimulovať morfológické a funkčné zmeny mikrogliových buniek. Po aktivácii dochádza ku zvýšenej produkcii pro-zápalových cytokínov a tvorbe NO. Naše výsledky boli publikované v renomovanom vedeckom časopise Journal of Immunology..

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

Stereological quantification revealed dramatically elevated number (more than two times) of reactive microglial cells in terminal stage of transgenic group of animals compare to non-transgenic controls. Almost 15% of all microglial cells exhibited phagocytic morphology in transgenic group of animals. In non-transgenic animals it was less than 2%. Surprisingly, we did not detected any correlation between the number of microglial cells and neurofibrillary tangles.

Stimulation with lipopolysacharide, generally considered as a strong inductor of immune

response caused any elevation of neuroinflammation in the brain as well as had any effect on the number of neurofibrillary tangles. It seems that immune response to LPS was not sufficient which is in contradiction with previous studies where elevated phosphorylation of tau protein was detected after LPS treatment in transgenic mice. On the other hand, in vitro experiments demonstrated that pathologically modified tau protein is able to induce morphological and functional changes of microglial cells accompanied by production of proinflammatory cytokines and nitric oxide. These results were even published in prestigious Journal of Immunology.

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

**Zodpovedný riešiteľ**

Ing. Jozef Hanes, PhD.

V Bratislave 15.02.2013

**Štatutárny zástupca príjemcu**

Prof. MVDr. Michal Novák, DrSc.

V Bratislave 15.02.2013

.....  
podpis zodpovedného riešiteľa

.....  
podpis štatutárneho zástupcu príjemcu