

Záverečná karta projektu

Názov projektu Evidenčné číslo projektu **LPP-0043-09**

Transkripčná a proteomická analýza oxidačno-redukčného systému v neurónoch exprimujúcich patologickú formu proteínu tau

Zodpovedný riešiteľ **doc. RNDr. Peter Filipčík, CSc.**

Príjemca **Neuroimunologický ústav SAV
Bratislava 84510**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

1. Neuroimunologický ústav, Slovenská Akadémia Vied
- 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. Kovac A, Zilka N, Kazmerova Z, Cente M, Zilkova M, Novak M. Misfolded truncated protein τ induces innate immune response via MAPK pathway, J Immunol 187(5):2732-2739, 2011.
2. Opattova A, Filipcik P, Cente M, Novak M. Intracellular Degradation of Misfolded Tau Protein Induced by Geldanamycin is Associated with Activation of Proteasome, J Alzheimers Dis. Aug. 30, 2012. Epub ahead of print DOI: 10.3233/JAD-2012-121072.
3. Cente M, Filipcik P, Krajciova G, Opattova A, Novak M. Vitamin C is a selective scavenger of misfolded tau induced free radicals. In Alzheimer's and Parkinson's Diseases: Advances, Concepts and New Challenges (CD-ROM), 10th International Conference AD/PD, March 9-

13, 2011 Barcelona, Spain: Abstracts, Neurodegenerative Diseases 2011, Vol. 8, Suppl. 1, ISBN: 978-3-8055-9738-8.

4. Cente M, Filipcik P, Opattova A, Novak M. Misfolded tau protein induces overexpression of inflammatory and heat shock proteins in rat model of tauopathy. In 8th FENS forum of Neuroscience. July 14-18, 2012, Barcelona, Spain. Presentation Code: 107.03, Abstract Number: 920, Poster Board Number: C160.

5. Cente M, Filipcik P, Krajciova G, Opattova A, Novak M. Misfolded truncated tau induces mitochondrial damage and redox disbalance in rat model of tauopathy. Alzheimer's and Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association, July 2010 (Vol. 6, Issue 4, Supplement, Page S216-S217).

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 Alzheimeroveho 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)

Na základe dosiahnutých výsledkov môžeme konštatovať, že pri riešení projektu sme identifikovali markery oxidačného stresu, neurozápalu a apoptózy v animálnom modeli Alzheimerovej choroby. Potvrdili sme naše predchádzajúce pozorovania o chronologickej postupnosti patogenetických dejov v priebehu neurodegenerácie s ohľadom na oxidačný stress a rozšírili sme ich o nové dáta jednoznačne potvrdzujúce, že expresia patologických foriem tau proteínu vedie k indukcii neurozápalu a apoptózy.

Naše výsledky nám umožnili detailnejšie nahliadnuť do signálnych dráh asociovaných s kaskádou neurodegeneračných procesov. Zistili sme, že patologicky skrátený proteín tau indukuje plejádu signálnych dráh regulujúcich vnútrobunkovú homeostázu nielen neurónov, ale aj iných typov buniek, ako sú mikroglie a astrocyty. Identifikovali sme rôzne typy signálnych dráh, ktoré sa navzájom ovplyvňujú, ako napr. prozápalové a protizápalové regulačné mechanizmy, prooxidačné a antioxidačné stimuly a rovnako i proapoptotické a antiapoptotické dráhy. Riešenie projektu prinieslo nové originálne dáta, ktoré prispeli k objasneniu úlohy a miesta oxidačného stresu v procese neurofibrilárnej degenerácie. Identifikovali niekoľko kľúčových signálnych dráh asociovaných s vnútrobunkovou akumuláciou nesprávne zvinutých proteínov a položili sme základ a vytýčili smer ďalšieho výskumu s konečným cieľom prevencie neurodegenerácie.

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

Transcriptomic analysis of the unique animal model of Alzheimer's disease identified several markers of oxidative stress, neuroinflammation and apoptosis. We have confirmed our previous data on chronological priorities of pathogenic events during neurodegeneration in respect to oxidative stress and extended the data, which unequivocally show that expression of misfolded tau protein leads to neuroinflammation and apoptosis.

Based on the experimental data we have detected signaling pathways associated with the neurodegenerative cascades induced by the expression of pathologically truncated tau protein. We have found that truncated tau protein induces wide range of signaling pathways regulating intracellular homeostasis of neurons, astrocytes and microglia.

In conclusion, the research project brought new original data on the role of the oxidative stress signaling in the process of neurofibrillary degeneration. Moreover we have identified crosstalk between pro- and antiinflammatory signaling, pro- and anti-oxidative mechanisms and pro- and antiapoptotic pathways. We have also identified signaling pathways associated with intracellular degradation of misfolded tau proteins and proposed the way how to

accelerate degradation of pathological tau's.

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

Zodpovedný riešiteľ

doc. RNDr. Peter Filipčík, CSc.

V Bratislave 28. 09. 2012

Štatutárny zástupca príjemcu

Prof. MVDr. Michal Novák, DrSc.

V Bratislave 28. 09. 2012

.....
podpis zodpovedného riešiteľa

.....
podpis štatutárneho zástupcu príjemcu