

## Formulár ZK - Záverečná karta projektu

|  |  |
|--|--|
| <b>Riešiteľ:</b> Eva Kontseková  | <b>Evidenčné číslo projektu:</b> LPP-0250-06 |
| <b>Názov projektu:</b> Monoklonové protilátky ako štruktúrne sondy pri tauopatiách |  |

|  |                             |
|--|-----------------------------|
| <b>Na ktorých pracoviskách bol projekt riešený:</b>                          | Neuroimunologický ústav SAV |
|  |                             |
|  |                             |
|  |                             |
| <b>Ktoré zahraničné pracoviská spolupracovali pri riešení (názov, štát):</b> |                             |
|  |                             |
|  |                             |

|   |   |
|---|---|
| <b>Udelené patenty alebo podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory vychádzajúce z výsledkov projektu:</b>       |   |
| <b>Publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu (uvedte i publikácie prijaté do tlače):</b> | <p>Zilka, N., Kontseková, E. and Novak, M. (2008) Chaperone-like Antibodies Targeting Misfolded Tau Protein: New Vistas in the Immunotherapy of Neurodegenerative Foldopathies. <i>JAD</i>, 15 169–179.</p> <p>Kontseková, E., Ivanovova, N., Handzusova, M., Novak, M. (2009) Chaperone-Like Antibodies in Neurodegenerative Tauopathies: Implication for Immunotherapy. <i>Cell Mol Neurobiol</i>, 29: 793-798.</p> <p>Ivanovova, N., Handzusova, M., Kontseková, E., Novak (2009) Truncated tau induces hyperphosphorylation in transgenic rat model of human tauopathy. <i>Neurodegenerative disease</i>, p. 1386, 9th international conference AD/PD, Prague</p> <p>HANDZUSOVA, Martina - IVANOVOVA Natalia - KONTSEKOVA Eva - NOVAK Michal. Alzheimer's PHF tau preferentially involves 3R-tau isoform. In 6th International Symposium on Experimental and Clinical Neurobiology, September 8-11, 2008. ISBN: 978-80-7399-498-1. p.31.</p> <p>IVANOVOVA Natalia - HANDZUSOVA, Martina - KONTSEKOVA Eva - NOVAK Michal. Molecular. Molecular analysis of neurofibrillary degeneration in transgenic rat model of human tauopathy. In 6th International Symposium on Experimental and Clinical Neurobiology, September 8-11, 2008. ISBN: 978-80-7399-498-1. p.38.</p> |
| <b>Uvádzajte maximálne päť najvýznamnejších publikácií.</b>   |   |
| <b>V čom vidíte uplatnenie výsledkov projektu:</b>  | <p>Získané výsledky môžu rozšíriť súčasné poznatky o konformačných zmenách tau proteínu v Alzheimerovej chorobe a identifikovať proteínové domény, ktorých antigénne vlastnosti sú modifikované v dôsledku patologickej konverzie. Tým by mohli prispieť k objasneniu molekulových mechanizmov, ktoré sú zodpovedné za premenu rozpustného prirodzene nezvinutého proteínu tau na nerozpustný abnormálne zvinutý konformér. Vzhľadom k tomu, že v súčasnosti existuje len post-mortem diagnostika Alzheimerovej choroby, získané protilátky špecificky rozpoznávajúce dreň PHF môžu byť použité aj na diagnostiku Alzheimerovej choroby, prípadne na protilátkovú terapiu neurodegeneračného ochorenia.</p>   |

## Charakteristika výsledkov

### Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu (max. 20 riadkov) - slovensky:

Prirodzene neusporiadaný tau proteín ako hlavná zložka párového špirálového vlákna (PHF) predstavuje potenciálny terapeutický cieľ Alzheimerovej choroby. Poznanie štruktúry drene PHF môže prispieť k vývoju liečiva a k pochopeniu molekulárnej podstaty ochorenia. Fyzikálno-chemické vlastnosti tau ako prirodzene nezvinutého proteínu znemožňujú konformačnú analýzu patologickej molekuly pomocou konvenčných metód, akými sú röntgenová kryštalografia (RTG) alebo nukleárna magnetická rezonancia (NMR). V takejto situácii zohrávajú nezastupiteľnú úlohu monoklonové protilátky (MP), ktoré niekedy predstavujú jedinú možnosť, ako získať aspoň čiastkové poznatky o priestorovom zvinutí proteínu tau.

Na charakterizáciu antigénnych vlastností drene PHF sme použili imunologický prístup pomocou MP. Zistili sme, že MP proti patologickej forme ľudského tau proteínu 297-391 rozpoznávajú epitopy, ktoré pokrývajú značnú časť drene PHF a sú lokalizované v oblasti aminokyselín 326-384. Imunogenicitu naznačuje, že tento úsek je lokalizovaný na povrchu drene PHF. V tejto oblasti, na základe kompetičných experimentov, sme identifikovali štyri jasne definované antigénne miesta (I-IV). Antigénne miesto II je rozpoznávané tromi MP, čo naznačuje jeho imunodominantný charakter. Poznanie štruktúry prirodzene neusporiadaného proteínu tau otvára možnosti na štúdium mechanizmu tvorby drene PHF a je kľúčový pre vývoj lieku pre Alzheimerovu chorobu a iné tauopatie.

### Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu (max. 20 riadkov) - anglicky:

Intrinsically disordered protein tau as a major constituent of Alzheimer's paired helical filaments (PHF) core represents a potential drug target in Alzheimer's disease. Structural knowledge of the PHF core can contribute to structure-based drug design and to understanding of the molecular basis of disease. Inherent physicochemical properties of tau as intrinsically disordered protein preclude conformational analysis of pathologic molecule by X-ray crystallography or nuclear magnetic resonance spectroscopy. In such situation well characterized monoclonal antibodies specific to the PHF core provide invaluable tool allowing to obtain partial knowledge about spatial folding of tau protein.

We used an immunologic approach to characterize antigenic parameters of the core PHF unit, corresponding to the fragment of pathologic human tau protein (residues 297-391). We found that the epitopes of antibodies against residues 297-391 cover major part of the PHF core tau unit located through the segment 326-384. Immunogenicity indicated that this segment is located on the surface of core PHF. We further examined the epitope of the antibodies in mutual competitive assay with radiolabelled recombinant core PHF tau. We identified on core PHF four distinct sites termed site I –site IV. Site II was recognised by three mAbs, suggesting its immunodominant properties. Knowledge of the structure of misfolded naturally disordered protein tau opens possibility for the study of the mechanisms of core PHF formation and is crucial for the drug design for therapy of Alzheimer's disease and tauopathies.

**Podpisom záverečnej karty riešiteľ vyjadruje svoj súhlas so zverejnením údajov v nej uvedených.**

Podpis zodp. riešiteľa: .....

Dátum: .....

Podpis štatutárneho zástupcu: .....

Pečiatka: