

Formulár ZK - Záverečná karta projektu

Riešiteľ: Ing. Jozef Hanes, PhD.	Evidenčné číslo projektu: LPP 326-06
Názov projektu: Fosforylačné biomarkery prechodu tau proteínu z normálneho do patologického stavu	

Na ktorých pracoviskách bol projekt riešený:	Neuroimunologický ústav Slovenskej akadémie vied
Ktoré zahraničné pracoviská spolupracovali pri riešení (názov, štát):	

Udelené patenty alebo podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory vychádzajúce z výsledkov projektu:	
Publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu (uved'te i publikácie prijaté do tlače): <i>Uvádzajte maximálne päť najvýznamnejších publikácií.</i>	High-yield purification of fetal tau preserving its structure and phosphorylation pattern. <i>J Immunol Methods</i> (2008) 339(1): 17-22. Ivanovova, N., Handzusova, M., Hanes, J., Kontsekova, E., and Novak, M.
	Truncated tau expression levels determine life span of a rat model of tauopathy without causing neuronal loss or correlating with terminal neurofibrillary tangle load. <i>Eur J Neurosci</i> (2008) 28(2): 239-246. Koson, P., Zilka, N., Kovac, A., Kovacech, B., Korenova, M., Filipcik, P., and Novak, M.
	Rat tau proteome consists of six tau isoforms: implication for animal models of human tauopathies. <i>J Neurochem</i> (2009) 108(5): 1167-1176. Hanes, J., Zilka, N., Bartkova, M., Caletkova, M., Dobrota, D., and Novak, M.
	New age of neuroproteomics in Alzheimer's disease research. <i>Cell Mol Neurobiol</i> (2009) 29(6-7): 799-805. Kovacech, B., Zilka, N., and Novak, M.
	Transition of tau protein from disordered to misordered in Alzheimer's disease <i>Neurobiol Dis</i> (2010) <i>in press</i> . Kovacech, B., Skrabana, R., and Novak, M. (potvrdenie o publikovaní v roku 2010 je priložené k publikácii)
V čom vidíte uplatnenie výsledkov projektu:	Výsledky projektu naznačili smer, ktorým by sa mal uberať vývoj terapeutík pre Ach a iné tauopatie. Ukazujú na kľúčové fázy vývoja tau patológie a miesta jeho zablokovania.

Charakteristika výsledkov

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

Neurofibrilárna patológia v Alzheimerovej chorobe (Ach) a iných tauopatiách je ich hlavným histopatologickým znakom, ale mechanizmus ich vytvárania nie je ešte stále objasnený. Predpokladá sa, že objasnenie tohto procesu bude mať rozhodujúci vplyv na vývoj úspešnej liečby týchto ochorení.

Naša analýza vývoja patológie v potkaňom modeli Ach ukázala po prvý krát v *in vivo* podmienkach, že tento proces prechádza cez niekoľko biochemicky dobre definovaných štádií. Štartérom celého procesu je výlučne proteolyticky skrátený tau proteín. Postupným „zrením“, ktoré je spôsobené fosforyláciou agregovaného tau proteínu hlavne v prolín-bohatej oblasti, tieto prvé agregované tau komplexy vytvárajú nové zrelé (toxické) formy. Ďalej sme zistili, že tieto formy sú charakterizované špecifickým fosfo-kódom rozpoznávaným protilátkou. Až tieto nové formy sú schopné interagovať s normálnym potkaním tau, viažu ho a tým ho tiež zmenia na podobnú formu schopnú viazať normálne tau. Táto templátová forma zrelého agregovaného tau predstavuje dôležitý krok vo vývoji neurofibrilárnej patológie, čo bolo potvrdené analýzou ľudských vzoriek Ach. Zaujímavým objavom bolo, že tento fosfo-marker špecifický pre zrelú formu nerozpustného agregovaného tau sa objavuje v ľudskom hipokampe v štádiu keď Alzheimerova choroba prechádza do klinickej fázy.

Analýza terminálnych štádií života tohto modelu Ach tiež ukázala, že pomer neurofibrilárnych kĺbkov k počtu neurónov pri smrti potkanov dvoch rôznych líní je konštantný, ukazujúc na kauzálny vzťah medzi kĺbkami a znefunkčnením neuronálnych dráh.

Identifikovaním jednotlivých štádií tau agregátov a objavením fosfo-markera (BIOMARKERA) špecifického pre templátovú formu agregovaného tau, t. j. pre pokročilú formu neurofibrilárnej patológie, sme naplnili hlavný cieľ projektu, identifikácia kľúčových krokov vo fosforylačnej kaskáde vedúce do neurofibrilárnej patológie.

Okrem toho, v tomto projekte sme tiež vyriešili dlhodobý problém s počtom tau izoforiem u potkana a ukázali sme, že ich je šesť ako u človeka.

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

Neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease (AD) and other tauopathies is their major histopathological hallmark. However, the mechanism of their formation is not yet understood. It is widely assumed that understanding of this process would have a major influence on the development of successful therapy for these disorders. Our analysis of the neurofibrillary pathology in a rat model of tauopathies revealed for the first time *in vivo* that the process passes through several well-defined biochemical stages. The process is initiated by truncated tau, which forms the first insoluble aggregates. Their maturation is driven by phosphorylation, and results in the formation of novel mature (toxic) forms. We found that these forms are characterized by a specific phospho-code recognized by a specific phospho-tau antibody. These novel forms are able to sequester normal rat tau into the insoluble complexes and transform them into the toxic forms. This template insoluble form of tau constitutes an important step in the development of neurofibrillary pathology. This was documented by the analysis of human AD samples, which revealed that the mature form of insoluble tau (recognized by the specific phospho-tau antibody) appears in the human hippocampus in the symptomatic stages of AD.

The analyses of the terminal stages of the two independent lines of transgenic rats revealed that the animals succumb to the neurofibrillary degeneration when the ratio neurons:NFT reaches 10:1. This points at the causal relationship between the NFT load and neuronal dysfunction.

By identifying the individual stages of the insoluble tau aggregates and by identifying the phospho-tau biomarker specific for the template form of misfolded tau (mature form of neurofibrillary pathology) we fulfilled the main aim of the project to identify key steps of the phosphorylation cascade leading to neurofibrillary pathology. Finally, we also showed that rat brain contains all six tau isoforms, thereby finishing the long debate on the number of rat tau isoforms. These observations were published in 5 original papers in international peer-reviewed journals and at international conferences as both oral presentations and posters.

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

Podpis zodp. riešiteľa:

Dátum:

Podpis štatutárneho zástupcu:

Pečiatka: