

Formulár ZK - Záverečná karta projektu

Riešiteľ: prof. RNDr. Eva Kontseková, DrSc.	Evidenčné číslo projektu: LPP-0353-06
Názov projektu: <i>Tauopatie – využitie molekulových markerov pre kvantitatívnu analýzu patogenézy</i>	
<i>Tauopathies - application of molecular markers in quantitative analysis of pathogenesis</i>	

Na ktorých pracoviskách bol projekt riešený:	Neuroimunologický ústav SAV, Dúbravská cesta 9, 845 10 Bratislava
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 (uvedte i publikácie prijaté do tlače): Uvádzajte maximálne päť najvýznamnejších publikácií.	Koson P, Zilka N, Kovac A, Kovacech B, Korenova M, Filipcik P, 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. (Eur J Neurosci. 2008 Jul;28(2):239-46.)
	P. Koson, N. Zilka, M. Korenova, M. Novak: Neuronal loss is age-related and is not linked to massive neurofibrillary degeneration induced by expression of human truncated Tau protein in transgenic animals. (Alzheimer's and Dementia, Volume 4, Issue 4, Supplement 1, July 2008, Page T236)
	M. Korenova, N. Zilka, P. Koson, M. Novak: Progressive neurobehavioral impairment in tau transgenic rat model correlates with axonopathy and neurofibrillary degeneration, but not with neuronal loss. Alzheimer's and Dementia, Volume 4, Issue 4, Supplement 1, July 2008, Page T235
	O. Bugos, P. Koson, P. Novak, N. Zilka, M. Novak: Sex does not influence the load of neurofibrillary tangles in the brain of transgenic rat model of human neurodegenerative tauopathy (Neurodegenerative Diseases 2009, Vol. 6, Suppl. 1, abstract n. 1378)
	Kontseková, E., Ivanovová, N., Handzusová, M., Novak, M. (2009) Chaperone-Like Antibodies in Neurodegenerative Tauopathies: Implication for Immunotherapy. Cell Mol Neurobiol, 29: 793-798.
V čom vidíte uplatnenie výsledkov projektu:	Projekt bol zameraný na zlepšenie porozumenia neurodegeneračných procesov pri Alzheimerovej chorobe a príbuzných tauopatiách. Výsledky získané počas realizácie projektu môžu napomôcť pri uplatnení nových stratégií v liečbe týchto neurodegeneračných ochorení.

Charakteristika výsledkov

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

Z výsledkov stereologických analýz na transgénnych líniiach potkanieho modelu pre tauopatie vyplýva:

- rozdielna dĺžka života transgénnych potkaních jedincov v porovnaní s netransgénymi, pričom dĺžka života je nepriamo úmerná hladine expresie transgénneho patologicky skráteného tau proteínu
- neprítomnosť štatisticky významného neuronálneho úbytku u analyzovaných línii SHR72, SHR318, Wistar72 a SHR24 v porovnaní s ich vekovo zhodnými netransgénymi jedincami
- rozsah podielu NFT k celkovému počtu neurónov v analyzovaných oblastiach CNS v terminálnych fázach ochorenia nie je závislý od pohlavia zvierat ani od samotnej intenzity expresie transgénneho patologického tau proteínu
- nesignifikantný rozdiel v počte neurónov a NFT patológie u normotenzných a hypertenzných transgénnych zvierat
- časovo závislá dynamika nárastu počtu a „dozrievania“ NFT patológie
- vekovo viazaný neuronálny úbytok u netransgénnych potkanov línie SHR bez sprievodného patologického fenotypu prítomného u transgénnych zvierat.

Záver: V priebehu doby realizácie uvádzaného projektu sa nám podarilo naplniť stanovené ciele charakterizovať vplyv NFT patológie na neuronálny úbytok u transgénneho potkanie modelu pre tauopatie zahŕňajúce Alzheimerovu chorobu. Na základe týchto výsledkov možno usudzovať, že toxický účinok patologicky modifikovaného tau proteínu a z neho vzniknutých vysokomolekulových patologických „agregátov“ NFT sa na patologickom a letálnom fenotype transgénnych zvierat neuplatňoval prostredníctvom neuronálneho úbytku, ale skôr prostredníctvom „funkčného poškodenia“ neuronálnej siete intracelulárne lokalizovanou NFT patológiou. Predpokladáme teda, že nie neuronálny úbytok *per se*, ale skôr axonálna degenerácia neurónov a funkčné postihnutie neurónov podmienené prítomnosťou exprimovaného ľudského skráteného tau proteínu sú zodpovedné za progresívnu redukciu senzorimotorických funkcií a letálny fenotyp u analyzovaných transgénnych zvierat.

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

The stereological analyses performed in the different lines of transgenic rat model of tauopathy lead to several important findings:

- different life expectancy in transgenic rats in comparison with their nontransgenic counterparts, whereas the length of life in transgenic animals is inversely proportional to the expression levels of the transgenic (pathologically truncated human tau) protein.
- there is no statistically significant neuronal loss in analysed transgenic lines SHR72, SHR318, Wistar72 and SHR24 in comparison to the age-related nontransgenic animal rats
- the extent of the „NFT loads“ (total NFT numbers/total neuron numbers) in analysed CNS regions in terminal phase of the disease is not dependent on the sex of the animals nor dependent on the expression levels of transgenic pathological tau protein in animals
- there is no significant difference in neuron and NFT numbers in normotensive and hypertensive transgenic animals
- there is time dependent dynamics of increased numbers of NFT and of NFT „maturation“ from early to late forms of NFT
- present age-related neuronal loss in nontransgenic SHR rats with no concomitant pathological phenotype present in transgenic animals

Conclusion: During the period of the realisation of the project we were able to meet the appointed objectives – to characterise the influence of neurofibrillary pathology (NFT, neurofibrillary tangles) on neuronal loss in transgenic rat model of tauopathy (what includes also Alzheimer's disease). On the basis of these results can be concluded that toxic effect of pathologically modified tau protein and of NFT (high molecular weight aggregates of pathological tau) that led to pathological, lethal phenotype of transgenic animals was not due to neuronal loss, rather due to „functional impairment“ of neuronal network damaged by the intracellularly located NFT pathology. Therefore, we presume that not the loss of neurons *per se*, but the axonal degeneration of neurons and functional impairment of neurons caused by the presence of expressed human truncated tau protein are responsible for the progressive reduction of sensorimotor functions and lethal phenotype in analysed transgenic animals.

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

Podpis zodp. riešiteľa:

Dátum:

Podpis štatutárneho zástupcu:

Pečiatka: