

Formulár ZK - Záverečná karta projektu

Riešiteľ: Prof. MVDr. Michal Novák, DrSc.	Evidenčné číslo projektu: LPP-0363-06
Názov projektu: Ontogenéza zápalových zmien pri neurodegeneračných ochoreniach Ontogenesis of the inflammatory changes in the neurodegenerative disorders	

Na ktorých pracoviskách bol projekt riešený:	Neuroimunologický ústav, SAV
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 (uveďte i publikácie prijaté do tlače): <i>Uvádzajte maximálne päť najvýznamnejších publikácií.</i>	
	Zilka N, Korenova M, Novak M. 2009 Misfolded tau protein and disease modifying pathways in transgenic rodent models of human tauopathies. Acta Neuropathol. 118(1):71-86
	Kovac A, Zilkova M, Deli MA, Zilka N, Novak M. 2009 Human Truncated Tau is Using a Different Mechanism from Amyloid-beta to Damage the Blood-Brain Barrier. J Alzheimers Dis. 18: 897-906
	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 28(2):239-46.
	Hanes J, Zilka N, Bartkova M, Caletkova M, Dobrota D, Novak M 2009 Rat tau proteome consists of six tau isoforms: Implication for animal models of human tauopathies. J Neurochem 108 (5): 1167-1176
	Zilka N, Stozicka Z, Kovac A, Pilipcinec E, Bugos O, Novak M 2009 Human misfolded truncated tau protein promotes activation of microglia and leukocyte infiltration in the transgenic rat model of tauopathy. J Neuroimmun 209 (1-2): 16-25
V čom vidíte uplatnenie výsledkov projektu:	Identifikácia nových zápalových dráh v procese neurodegenerácie môže viesť k objaveniu nových biologických markerov pre Alzheimerovu chorobu.

Charakteristika výsledkov

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

V našich predchádzajúcich štúdiách sme ukázali, že transgénna expresia skrátených foriem tau proteínu vedie k tvorbe neurofibrilárnej degenerácie v mozgu transgénnych zvierat. Neurodegenerácia bola charakterizovaná prítomnosťou neurofibrilárnych kľbiek, axonálneho poškodenia a sarkosyl nerozpustných štruktúr. Tieto patologické zmeny viedli k progresívnemu poškodeniu senzorických a motorických funkcií zvierat. V tomto projekte sme si kládli otázku, či neurodegenerácia dokáže stimulovať imunitnú odpoveď mozgu. Proteomické a transkriptomické štúdie jasne preukázali prítomnosť zápalových markerov. Aktivovaná mikroglia bola distribuovaná v tesnej blízkosti neurofibrilárnych kľbiek a poškodených axónov. Navyše niektoré reaktívne mikroglie vykazovali fenotyp fagocytárnych buniek. Aktivovaná mikroglia produkovala vo zvýšenej miere povrchové CD markery (CD11a, CD11b, CD18, CD68, CD, CD45). Transkriptomická analýza preukázala prítomnosť zvýšeného množstva transkriptov zápalových cytokínov IL1 a TNF α . Súčasťou zápalového procesu boli aj leukocyty exprimujúce molekuly MHC komplexu druhej triedy, ktoré prenikali na miesto zápalu. Tieto zistenia dokazujú, že neurofibrilárna degenerácia vyvoláva zápalovú odpoveď, na ktorej sa podieľajú bunky imunitného systému mozgu ako aj krvné leukocyty. Výsledky našej štúdie potvrdzujú význam potkanieho modelu pre štúdium molekulárnych kaskád vedúcich k neurofibrilárnej degenerácii. Potkaní model pre Alzheimerovu chorobu poskytuje rozsiahle možnosti študovať zápalové reakcie na proteínovej, transkriptomickej a genetickej úrovni, sledovať vzťah dedičného pozadia na rozvoj zápalových procesov a stanoviť základné biologické markery v cerebrospinálnej tekutine a určiť ich význam v procese rozvoja ochorenia. Tieto poznatky je následne možné preniesť do klinickej praxe.

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

We previously showed that non-mutated human truncated tau derived from sporadic Alzheimer's disease is able to induce and drive neurofibrillary degeneration in rats when expressed as transgene. Transgenic rats displayed the AD-characteristic tau cascade consisting of tau hyperphosphorylation, formation of neurofibrillary tangles (NFT), sarcosyl-insoluble tau complexes and axonal degeneration. These pathological changes led to the progressive decline of sensorimotor functions and impairment of several reflexes. In the present study we tested the hypothesis whether neurofibrillary lesions and axonal damage induced by human truncated tau protein may stimulate inflammatory response. We showed that neurodegenerative lesions caused by human truncated tau promote inflammatory response manifested by upregulation of immune-molecules at the protein level (CD11a,b, CD18, CD4, CD45 and CD68) as well as the transcriptomic level (CD11a,b, CD18, complement C3, ICAM1, IL1, TNF α) and morphological activation of microglial cells in a rat model of tauopathy. In parallel, the innate immune brain response promotes activation of MHC class II positive blood-borne leukocytes and their influx into the brain parenchyma. These observations emphasize the potential value of transgenic rats as a proper animal model for the study of a) the sequence of events in the neurodegeneration driven inflammatory response at the transcriptomic and proteomic level focused on gene expression and protein profile studies of proteins of complement cascades, Toll like receptors, cytokines and chemokines; b) the causal relationships between genetic background and inflammatory response in the brain parenchyma - using various rat strains and c) the link between cerebrospinal immunoproteome and disease progression and translate it into a potential diagnostic, prognostic and therapeutic use.

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

Podpis zodp. riešiteľa:

Dátum:

Podpis štatutárneho zástupcu:

Pečiatka: