

HODNOCENÍ INTERNÍCH GRANTŮ FNM ZA ROK 2018

Interní grant číslo: 6005

Název projektu:

Včasná diagnostika a léčba neurologických onemocnění u dětí

Hlavní řešitel: **Prof. MUDr. Pavel Kršek, Ph.D.**

Pracoviště: **Klinika dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol**

Struktura řešitelského týmu

- **Centrum pro epilepsie Motol**

- Prof. MUDr. Pavel Kršek, Ph.D.
- Prof. MUDr. Vladimír Komárek, CSc.
- MUDr. Věra Sebroňová
- MUDr. Katalin Štěrbová
- MUDr. Martin Kudr, Ph.D.
- MUDr. Alena Jahodová, Ph.D.
- MUDr. Barbora Beňová, **Ph.D.**
- MUDr. Anežka Bělohávková
- MUDr. Bc. Matyáš Ebel
- MUDr. Barbora Heřmanovská

- **DNA laboratoř Kliniky dětské neurologie**

- MUDr. Petra Laššuthová, Ph.D.
- Prof. MUDr. Pavel Seeman, Ph.D.
- MUDr. Dana Šafka Brožková Ph.D.
- RNDr. Anna Meszárosová-Uhrová, Ph.D.
- Ing. Lucie Sedláčková, Ph.D.
- Ing. et Ing. David Staněk
- RNDr. Ján Jenčík

- **Neuromuskulární centrum pro dětské pacienty**

- MUDr. Jana Haberlová, Ph.D.
- MUDr. Marie Šedivá
- MUDr. Petra Fuchsová
- MUDr. Lucie Holubová

- **Poradna pro neurokutánní onemocnění**

- MUDr. Bořivoj Petrák, CSc., MUDr. Marie Glombová, **Ph.D.**

- **Neuroimunologická skupina**

- MUDr. Zuzana Libá, Ph.D., MUDr. Radka Valkovičová, MUDr. Hana Nohejlová

- **Centrum hereditárních ataxií FN Motol**

- MUDr. Alena Zumrová, Ph.D. a kol.

Plán projektu pro rok 2019

- **Centrum pro epilepsie Motol**

- Analýza genetických příčin epilepsie a kortikálních malformací
- Optimalizace epileptochirurgie a intraoperačního monitorování
- Mezinárodní FP7 studie EPISTOP

- **DNA laboratoř Kliniky dětské neurologie**

- Projekty vyšetřování pacientů s dětskými epileptickými encefalopatiemi, dědičnou neuropatií, dědičnou spastickou paraparézou a časnou nesyndromovou hluchotou

- **Neuromuskulární centrum FN Motol**

- Zvyšování kvality multidisciplinární péče nervosvalových pacientů
- Výzkum patogeneze NMD, klinické studie experimentální léčby NMD

- **Poradna pro neurokutánní onemocnění**

- Sledování dětí s tuberózní sklerózou a rhabdomyomy srdce
- Studium patogeneze a komplikací neurofibromatózy typu 1

- **Centrum hereditárních ataxií FN Motol**

- Multidisciplinární sledování pacientů s hereditární ataxií, zvyšování kvality a dostupnosti diagnostiky (NGS)

- **Neuroimunologická skupina**

- Sběr dat a měření zánětlivých parametrů u dětí s autoimunitním onemocněním CNS

Dosažené výsledky v roce 2019

- **Publikační aktivity**
 - **33 zahraničních publikací se souhrnným IF 167,65**
 - 3 články v recenzovaném časopise
 - 3 kapitoly v knihách
- **Vznik nových center v r. 2019**
 - **CVSP pro roztroušenou sklerózu a neuromyelitis optica**
 - příležitost rozvoje nové neuroimunologické skupiny
 - **Mezinárodní akreditace NM centra pro léčbu DMD**
- **Pokračují stávající centra** (např. Epilepsy Research Centre Prague)



Epileptochirurgie – trendy a nová pozorování

Received: 5 May 2019 | Revised: 16 September 2019 | Accepted: 16 September 2019
DOI: 10.1111/epi.16362



Epilepsia

FULL-LENGTH ORIGINAL RESEARCH

Generalized quasiperiodic epileptiform activity in sleep is associated with cognitive impairment in children with drug-resistant focal lesional epilepsy

Vilem Novak^{1,2} | Alice Maulisova³ | Petr Jezdik⁴ | Barbora Benova^{2,5} |
Anezka Belohlavkova^{2,5} | Petr Liby⁶ | Michal Tichy⁶ | Pavel Krsek^{2,5}

(IF: 5,562)

- výskyt generalizovaných výbojů („hurdles“) ve spánku je spojen s nižším FSIQ/DQ u dětí s fokální epilepsií
- stejné výsledky epileptochirurgie u dětí s „hurdles“
- **Cena Jiřího Diamanta za rok 2019**



- srovnání období pre-2011 a post-2011
- období po r. 2011: nižší věk a kratší doba trvání epilepsie, vyšší podíl MRI negat. pacientů, nahrazení subdurálních elektrod SEEG; **srovnatelné výsledky i výskyt komplikací**
- pooperační IQ/DQ koreluje s předoperačním; **největší efekt operace u pacientů s nižším vstupním IQ/DQ**

EUROPEAN JOURNAL OF PAEDIATRIC NEUROLOGY 23 (2019) 456–465



Official Journal of the European Paediatric Neurology Society



Original article

Evolution of pediatric epilepsy surgery program over 2000–2017: Improvement of care?



Anezka Belohlavkova^a, Petr Jezdik^b, Alena Jahodova^a, Martin Kudr^a,
Barbora Benova^a, Alice Maulisova^c, Petr Liby^d, Miroslav Vaculik^d,
Robert Lesko^d, Martin Kyncl^e, Josef Zamecnik^f, Michal Tichy^d,
Vladimir Komarek^a, Pavel Krsek^{a,g} (IF: 2,5)

PeerJ

(IF: 2,35)

Cognitive performance in distinct groups of children undergoing epilepsy surgery—a single-centre experience

Barbora Benova^{1,2,*}, Anezka Belohlavkova^{1,2,*}, Petr Jezdik³, Alena Jahodova^{1,2},
Martin Kudr^{1,2}, Vladimir Komarek^{1,2}, Vilem Novak^{1,4}, Petr Liby⁵,
Robert Lesko^{1,5}, Michal Tichy^{1,5}, Martin Kyncl^{1,6}, Josef Zamecnik^{1,7},
Pavel Krsek^{1,2} and Alice Maulisova⁸



Výsledky FP7 studie EPISTOP a další epileptochirurgické publikace

Modeling of Brain Tissue Heating Caused by Direct Cortical Stimulation for Assessing the Risk of Thermal Damage

J. Vrba¹, Member, IEEE, R. Janca², M. Blaha, P. Jezdik³, A. Belohlavkova,
P. Krsek, and D. Vrba, Member, IEEE

(IF: 3,478)



Article

Early Clinical Predictors of Autism Spectrum Disorder in Infants with Tuberous Sclerosis Complex: Results from the EPISTOP Study

Romina Moavero^{1,2,*}, Arianna Benvenuto¹, Leonardo Emberti Gialloreti³,
Martina Siracusano^{3,4}, Katarzyna Kotulska⁵, Bernhard Weschke⁶, Kate Riney^{7,8},
Floor E. Jansen⁹, Martha Feucht¹⁰, Pavel Krsek¹¹, Rima Nababout¹², Anna C. Jansen¹³,
Konrad Wojdan^{14,15}, Julita Borkowska⁵, Krzysztof Sadowski⁵, Christoph Hertzberg¹⁶,
Hanna Hulshof⁹, Sharon Samuelli¹⁰, Barbora Benova¹¹, Eleonora Aronica^{17,18},
David J. Kwiatkowski¹⁹, Lieven Lagae²⁰, Sergiusz Jozwiak^{5,21}, Paolo Curatolo¹ and on behalf
of the EPISTOP Consortium[†]

(IF: 5,688)

- numerický model tepelného efektu elektrické stimulace k mapování funkčních motorických oblastí
- potvrzena bezpečnost našeho stimulačního protokolu; v souladu s termografickou studií a histopatologickým vyšetřením

- prospektivní sledování 82 kojenců s TSC pomocí BSID (vývojová škála) a ADOS (ASD škála)
- normální skóre v BSID ve 12 měsících vylučovalo pozdější dg. ASD
- ADOS skóre ve 12 měsících odlišilo pacienty, kteří rozvinuli později ASD

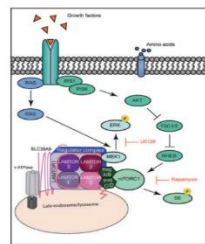
doi:10.1093/brain/awz370

BRAIN 2020; 143: 131–149 | 131

BRAIN
A JOURNAL OF NEUROLOGY

The coding and non-coding transcriptional landscape of subependymal giant cell astrocytomas

Anika Bongaarts,¹ Jackeline van Scheppingen,¹ Anatoly Korotkov,¹ Caroline Mijnsbergen,¹
Jasper J. Anink,¹ Floor E. Jansen,² Wim G.M. Spliet,³ Wilfred F.A. den Dunnen,⁴
Victoria E. Gruber,⁵ Theresa Scholl,⁵ Sharon Samuelli,⁵ Johannes A. Hainfellner,⁶
Martha Feucht,⁵ Katarzyna Kotulska,⁷ Sergiusz Jozwiak,^{7,8} Wiesława Grajkowska,⁹
Anna Maria Buccoliero,¹⁰ Chiara Caporalini,¹⁰ Flavio Giordano,¹¹ Lorenzo Genitori,¹¹
Roland Coras,¹² Ingmar Blümcke,¹² Pavel Krsek,¹³ Josef Zamecnik,¹⁴ Lisette Meijer,¹⁵
Brendon P. Scicluna,¹⁶ Antoinette Y.N. Schouten-van Meeteren,^{15,17} Angelika Mühlebner,^{1,18}
James D. Mills^{1,18} and Eleonora Aronica^{1,18,*}



(IF: 11,811)

- objasnění transkriptomu u SEGAs
- prokázána zvýšená aktivace MAPK/ERK signální kaskády
- identifikován komplex LAMTOR 1-5, který aktivuje současně mTORC1 a MAPK/ERK signální dráhy
- inhibice ERK kaskády vedla k útlumu proliferace SEGAs buněk v kultuře

Brain	Journal of Clinical Medicine	IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation...
Q1	Q1	Q1
5.98	2.27	0.99
powered by scimagojr.com	powered by scimagojr.com	powered by scimagojr.com

Společné projekty s Klinikou dětské psychiatrie

Journal of Autism and Developmental Disorders
<https://doi.org/10.1007/s10803-019-03935-z>

LETTER TO THE EDITOR

Recovery from Autism after Successful Surgery for a Benign Brain Tumor Associated with Epilepsy

Michal Hrdlicka¹ · Martin Kudr² · Pavel Krsek² · Michal Tichý³ · Martin Kyncl⁴ · Josef Zamecník⁵ · Marketa Mohapl¹ · Iva Dudova¹

- kazuistika pacienta s autistickými rysy a fokální epilepsií na podkladě benigního tumoru pravého T laloku, u kterého vedla **epileptochirurgie k ústupu autistických rysů** (IF: 3,341)

Neuropsychiatric Disease and Treatment

Dovepress

open access to scientific and medical research

Open Access Full Text Article

ORIGINAL RESEARCH

Diffusion Tensor Imaging And Tractography In Autistic, Dysphasic, And Healthy Control Children

Michal Hrdlicka¹
Jan Sanda²
Tomas Urbanek³
Martin Kudr⁴
Iva Dudova¹
Stepanka Kickova¹
Lenka Pospisilova^{1,5}
Marketa Mohapl¹
Alice Maulisova⁴
Pavel Krsek⁴
Martin Kyncl²
Marek Blahny^{1,6}
Vladimir Komarek⁴

- studie srovnávající pomocí metody DTI (modalita MRI) **konektivitu mozku u dětí s autismem, s vývojovou dysfázií a u dětí zdravých** (IF: 1,741)

Epileptogenetika

REPORT

IF 9,924

Aberrant Inclusion of a Poison Exon Causes Dravet Syndrome and Related *SCN1A*-Associated Genetic Epilepsies

Gemma L. Carvill,^{1,14} Krysta L. Engel,^{2,3,14} Aishwarya Ramamurthy,¹ J. Nicholas Cochran,² Jolien Roovers,^{4,5,6} Hannah Stamberger,^{4,5,6} Nicholas Lim,⁷ Amy L. Schneider,⁸ Georgie Hollingsworth,⁸ Dylan H. Holder,² Brigid M. Regan,⁸ James Lawlor,² Lieven Lagae,⁹ Berten Ceulemans,¹⁰ E. Martina Bebin,¹¹ John Nguyen,⁷ EuroEPINOMICS Rare Epilepsy Syndrome, Myoclonic-Astatic Epilepsy, and Dravet Working Group, Gregory S. Barsh,² Sarah Weckhuysen,^{4,5,6} Miriam Meisler,¹² Samuel F. Berkovic,⁸ Peter De Jonghe,^{4,5,6} Ingrid E. Scheffer,^{6,13} Richard M. Myers,² Gregory M. Cooper,^{2,15,*} and Heather C. Mefford^{*,7,15}

1022 The American Journal of Human Genetics 103, 1022–1029, December 6, 2018

Intronové varianty v genu *SCN1A* jako kauzální příčina syn. Dravetové

IF 9,924

ARTICLE

Ultra-Rare Genetic Variation in the Epilepsies: A Whole-Exome Sequencing Study of 17,606 Individuals

Epi25 Collaborative^{*,†}

Sequencing-based studies have identified novel risk genes associated with severe epilepsies and revealed an excess of rare deleterious variation in less-severe forms of epilepsy. To identify the shared and distinct ultra-rare genetic risk factors for different types of epilepsies, we performed a whole-exome sequencing (WES) analysis of 9,170 epilepsy-affected individuals and 8,436 controls of European ancestry. We focused on three phenotypic groups: severe developmental and epileptic encephalopathies (DEEs), genetic generalized epilepsy (GGE), and non-acquired focal epilepsy (NAFE). We observed that compared to controls, individuals with any type of epilepsy carried an excess of ultra-rare, deleterious variants in constrained genes and in genes previously associated with epilepsy; we saw the strongest enrichment in individuals with DEEs and the least strong in individuals with NAFE. Moreover, we found that inhibitory GABA_A receptor genes were enriched for missense variants across all three classes of epilepsy, whereas no enrichment was seen in excitatory receptor genes. The larger gene groups for the GABAergic pathway or cation channels also showed a significant mutational burden in DEEs and GGE. Although no single gene surpassed exome-wide significance among individuals with GGE or NAFE, highly constrained genes and genes encoding ion channels were among the lead associations; such genes included *CACNA1G*, *EEF1A2*, and *GABRG2* for GGE and *LGII*, *TRIM3*, and *GABRG2* for NAFE. Our study, the largest epilepsy WES study to date, confirms a convergence in the genetics of severe and less-severe epilepsies associated with ultra-rare coding variation, and it highlights a ubiquitous role for GABAergic inhibition in epilepsy etiology.

*Correspondence: s.berkovic@unimelb.edu.au, hmefford@broadinstitute.org
<https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.05.020>
© 2019 American Society of Human Genetics.

The American Journal of Human Genetics 103, 1–16, August 1, 2019 1

Výsledky celoexomového sekvenování u 9170 pacientů s EE a 8436 kontrol. Cílem bylo hledat vzácné varianty, které jsou u pacientů, ale ne u kontrol – tj. objasnit nové příčiny EE.

Epileptogenetika

IF 5,562

Received: 18 May 2018 | Revised: 4 February 2019 | Accepted: 4 February 2019
DOI: 10.1111/epi.14683

FULL-LENGTH ORIGINAL RESEARCH

Epilepsia

Diagnostic implications of genetic copy number variation in epilepsy plus

Antonietta Coppola^{1,2,3} | Elena Cellini⁴ | Hannah Stamberger^{5,6,7} |
Elmo Saarentaus^{8,9,10} | Valentina Cetica⁴ | Dennis Lal^{8,9,11,12,13} | Tania Djémié^{5,6} |
Magdalena Bartnik-Glaska¹⁴ | Berten Ceulemans¹⁵ | J. Helen Cross^{16,17,18} |
Tine Deconinck^{5,6} | Salvatore De Masi¹⁹ | Thomas Dorn²⁰ | Renzo Guerrini⁴ |
Dorothea Hoffman-Zacharska¹⁴ | Frank Kooy²¹ | Lieven Lagae²² | Nicholas Lench²³ |
Johannes R. Lemke²⁴ | Ersilia Lucenteforte²⁵ | Francesca Madia²⁶ |
Heather C. Mefford²⁷ | Deborah Morrogh²³ | Peter Nuernberg¹³ | Aarno Palotie^{8,9,10} |
An-Sofie Schoonjans¹⁵ | Pasquale Striano²⁸ | Elzbieta Szczepanik²⁹ | Anna Tostevin^{1,2} |
Joris R. Vermeesch³⁰ | Hilde Van Esch³⁰ | Wim Van Paesschen³¹ | Jonathan J. Waters²³ |
Sarah Weckhuysen^{5,6,7} | Federico Zara²⁶ | Peter De Jonghe^{5,6,7} | Sanjay M. Sisodiya^{1,2} |
Carla Marini⁴ | EuroEPINOMICS-RES Consortium* | EpiCNV Consortium*

¹Department of Clinical and Experimental Epilepsy, UCL Queen Square Institute of Neurology, WC1N3BG, UK

²The Chalfont Centre for Epilepsy, Chesham Lane, Chalfont St Peter, Bucks, UK

³Epilepsy Centre, Department of Neuroscience, Reproductive and Odontostomatological Sciences, Federico II University, Naples, Italy

⁴Pediatric Neurology, Neurogenetics and Neurobiology Unit and Laboratories, Neuroscience Department, A Meyer Children's Hospital, University of Florence, Florence, Italy

⁵Neurogenetics Group, Center for Molecular Neurology, VIB, 2650, Antwerp, Belgium

⁶Laboratory of Neurogenetics, Institute Born-Bunge, University of Antwerp, Antwerp, Belgium

⁷Department of Neurology, Antwerp University Hospital, Antwerp, Belgium

Cílem práce bylo vytvoření
workflow pro detekci
kauzálních CNV u pacientů s
epilepsií – celkem bylo
zahrnuto až 1255 pacientů

IF 9,924

ARTICLE

A Recurrent Missense Variant in *AP2M1* Impairs Clathrin-Mediated Endocytosis and Causes Developmental and Epileptic Encephalopathy

Ingo Helbig,^{1,2,3,4,20,*} Tania Lopez-Hernandez,^{5,20} Oded Shor,^{6,7,20} Peter Galer,^{1,2} Shiva Ganesan,^{1,2} Manuela Pendziwiat,³ Annika Rademacher,³ Colin A. Ellis,⁴ Nadja Hümpfer,^{5,8} Niklas Schwarz,⁹ Simone Seiffert,⁹ Joseph Peeden,¹⁰ Joseph Shen,¹¹ Katalin Štěrbová,¹² Trine Bjørghammer,¹³ Rikke S. Møller,^{13,14} Deepali N. Shinde,¹⁵ Sha Tang,¹⁵ Lacey Smith,¹⁶ Annapurna Poduri,^{16,17} Roland Krause,¹⁸ Felix Benninger,^{6,7,21} Katherine L. Helbig,^{1,2,21} Volker Haucke,^{5,8,21} Yvonne G. Weber,^{9,19,21} the EuroEPINOMICS-RES Consortium, and the GRIN Consortium

The developmental and epileptic encephalopathies (DEEs) are disorders with a strong genetic contribution, but the underlying genetic etiology remains unknown in a significant proportion of individuals. To explore whether statistical support for genetic etiologies can be generated on the basis of phenotypic features, we analyzed whole-exome sequencing data and phenotypic similarities

1060 The American Journal of Human Genetics 104, 1060–1072, June 6, 2019



Významný objev – identifikace
nové příčiny epileptické
encefalopatie

Epileptogenetika

IF 2,178

Epilepsy Research 156 (2019) 106181



Contents lists available at ScienceDirect

Epilepsy Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/epilepsyres

Genetic heterogeneity in infantile spasms

Alison M. Muir^a, Candace T. Myers^a, Nancy T. Nguyen^a, Julia Saykally^a, Dana Craiu^{b,t}, Peter De Jonghe^{c,d,e}, Ingo Helbig^{f,g}, Dorota Hoffman-Zacharska^{h,i}, Renzo Guerrini^j, Anna-Elina Lehesjoki^k, Carla Marini^l, Rikke S. Møller^{m,n}, Jose Serratosa^o, Katalin Štěrbová^p, Pasquale Striano^{q,r}, Sarah von Spiczak^{s,u}, Sarah Weckhuysen^{c,d,e}, Heather C. Mefford^{a,*}, EuroEPINOMICS-RES NLES working group, Sarah Weckhuysen

^a Division of Genetic Medicine, Department of Pediatrics, University of Washington, Seattle, WA 98195, USA

^b Department of Clinical Neurosciences and Pediatric Neurology Clinic, "Carol Davila" University of Medicine, AL Obregia Hospital, Bucharest 050474, Romania

^c Neurogenetics Group, Center for Molecular Neurology, VIB, University of Antwerp, Antwerp 2610, Belgium

^d Institute Born Bunge, University of Antwerp, Antwerp 2610, Belgium

^e Department of Neurology, Antwerp University Hospital, Antwerp 2650, Belgium

^f Division of Neurology, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA 19104, USA

^g Department of Neuropediatrics, Christian-Albrechts-University Kiel and University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel 24105, Germany

^h Department of Medical Genetics, Institute of Mother and Child, Warsaw, Poland

ⁱ Institute of Genetics and Biotechnology, Warsaw University, Warsaw, Poland

^j Pediatric Neurology, Neurogenetics, and Neurobiology Unit and Laboratories, A. Meyer Children's Hospital, University of Florence, Florence 50139, Italy

^k Folkhälsan Research Center and Medical Faculty, University of Helsinki, Helsinki 00290, Finland

^l Pediatric Neurology, Neurogenetics, and Neurobiology Unit and Laboratories, A. Meyer Children's Hospital, University of Florence, Florence 50139, Italy

^m Danish Epilepsy Centre, Dianalund 4293, Denmark

ⁿ Institute for Medical Genetics, University of Copenhagen, Copenhagen 2200, Denmark

Ve studii bylo vyšetřeno **92** pacientů s dg. infantilních spasmů. Objasněno bylo 7,6% pacientů.

Popis 37 pacientů s kauzálními, patogenními variantami v genu IQSEC2 – unikátní studie

IF 9,937

© American College of Medical Genetics and Genomics

ARTICLE | Genetics in Medicine

Open

Corrected: Correction

IQSEC2-related encephalopathy in males and females: a comparative study including 37 novel patients

Cyril Mignot, MD, PhD, Christel Depienne, PhD

A full list of authors and affiliations appears at the end of the paper.

Purpose: Variants in *IQSEC2*, escaping X inactivation, cause X-linked intellectual disability with frequent epilepsy in males and females. We aimed to investigate sex-specific differences.

Methods: We collected the data of 37 unpublished patients (19

seizures were more frequently observed and intractable, and started earlier in males than in females. No correlation was observed between the age at seizure onset and severity of intellectual disability or resistance to antiepileptic treatments.

DNA laboratoř KDN

1. Dědičné neuropatie Charcot-Marie-Tooth

V roce 2019:

Příčina nemoci objasněna u 85 pacientů ze **42 rodin** s použitím **klasických metod** (MLPA, Sangerovo sekvenování): 19x CMT1A, 12x HNPP, 11x bodová mutace

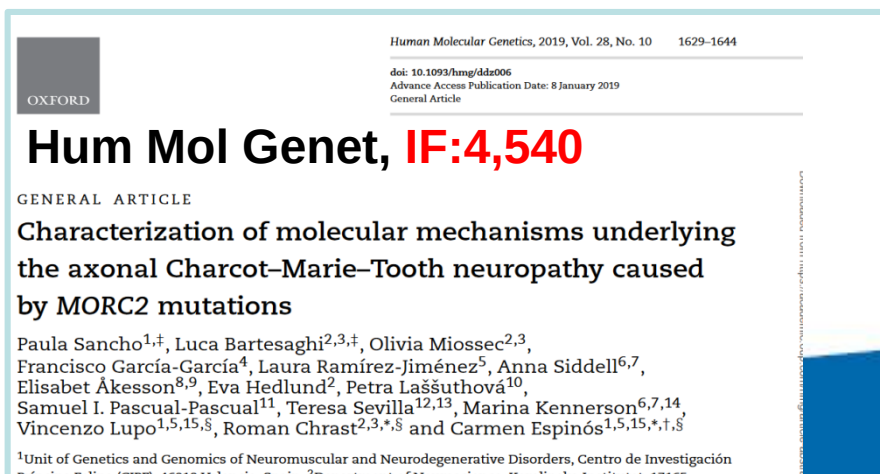
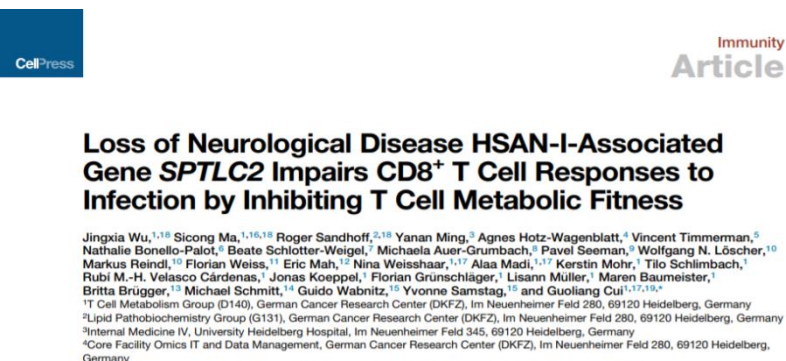
Dále pomocí **NGS** vyšetřeno

17 pacientů vyšetřeno panelem (**objasněno 7x**)

27 pacientů vyšetřeno WES – celoexomové sekvenování (hodnocení probíhá)

Na **funkčních analýzách** u variant nejasného významu jsme spolupracovali se zahraničními pracovišti, výsledkem jsou níže uvedené publikace:

Immunity, IF:21,520



DNA laboratoř KDN

2. Hereditární spastické paraparézy

V roce 2019:

25 pacientů vyšetřeno panelem:

4x objasněno (1x SPG3, 1x SPG10, 1x SPG31, 1x SPG4 – delece z CNV)

2x nejasný nález (1x varianta v *KIF1A*, 1x v *TFG*)

1 pacientka WES – bez objasnění

Case Reports / Journal of Clinical Neuroscience

IF: 1,593

Autosomal recessive hereditary spastic paraplegia type SPG35 due to a novel variant in the *FA2H* gene in a Czech patient



Anna Uhrová Meszarosová^{a,*}, Dana Safka Brozková^a, Martin Vyhnaček^b, Radim Mazanec^b, Jana Lastuvková^c, Marie Trkova^d, Martina Bittová^d, Inna Soldatova^d, Pavel Seeman^{a,d}

^aDNA Laboratory, Department of Paediatric Neurology, Charles University Second School of Medicine and University Hospital Motol, Prague, Czech Republic

^bDepartment of Neurology, Charles University Second School of Medicine and University Hospital Motol, Prague, Czech Republic

^cDepartment of Medical Genetics, Masaryk Hospital, Ústí nad Labem, Czech Republic

^dCentre for Medical Genetics and Reproductive Medicine GENNET, Prague, Czech Republic

ARTICLE INFO

Article history:
Received 4 April 2018
Accepted 24 October 2018

Keywords:
Hereditary spastic paraplegia
SPG35
FA2H gene

ABSTRACT

Biallelic pathogenic variants in *FA2H* gene have been repeatedly described as a cause of hereditary spastic paraplegia (HSP) type35 (SPG35). Targeted massive parallel sequencing (MPS) of the HSP genes panel revealed a novel homozygous variant c.130C > T (p.P44S) in the *FA2H* gene in the 30-year-old patient presenting with spastic paraplegia. The patient originated from the Czech minority in Romania. The patient manifests typical clinical signs for SPG35 (youth onset gait impairment, progressive spastic paraparesis on lower limbs, dysarthria, white matter changes in MRI).

© 2018 Elsevier Ltd. All rights reserved.

HLAVNÍ TÉMA

GENETIKA HEREDITÁRNÍCH SPASTICKÝCH PARAPLEGIÍ

Genetika hereditárních spastických paraplegií

RNDr. Anna Uhrová Mészárosová, Ph.D.¹, prof. MUDr. Pavel Seeman, Ph.D.^{1,2}

¹DNA laboratoř Kliniky dětské neurologie, 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Centrum lékařské genetiky a fetální medicíny, GENNET, s.r.o., Praha

Hereditární spastická paraparéza (HSP, též SPG) je klinicky i geneticky vysoce heterogenní závažné onemocnění centrálního motoneuronu, charakterizované progredující spasticitou a slabostí dolních končetin a poruchou chůze. Do dnešní doby bylo popsáno přes 90 genů nebo genových lokusů, jejichž mutace jsou zodpovědné za rozvoj HSP. Podrobnější zmapování genetické podstaty nemoci nebylo až donedávna možné, teprve rozvoj nových sekvenačních metod v posledních letech otevírá možnost

DNA laboratoř Kliniky dětské neurologie, 2. LF UK a FN Motol, v Úvalu 84, 150 06 Praha

Článek přijat k publikaci: 18. 6. 2019

332 NEUROLOGIE PRO PRAXI / Neurol. praxi 2019; 20(5): ??? /

www.neurologiepropraxi.cz

DNA laboratoř KDN

3. Ostatní

Zjistili jsme, že **pacienti s mutacemi v genu *STRC* mají typicky středně těžkou poruchu sluchu** (pure tone average – PTA – 46dB), což je odlišuje od většiny pacientů s *DBNB1* s nejčastějšími mutacemi v *GJB2* genu, které jsou inaktivující a vedou obvykle k těžké ztrátě sluchu.

Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryn. IF:1,750

European Archives of Oto-Rhino-Laryngology
<https://doi.org/10.1007/s00405-019-05649-5>

OTOLOGY



Moderate sensorineural hearing loss is typical for DFNB16 caused by various types of mutations affecting the STRC gene

Zdeněk Čada¹ · Dana Šafka Brožková² · Zuzana Balatková¹ · Pavlína Plevová⁵ · Dagmar Rašková⁶ · Jana Laštůvková⁷ · Rudolf Černý³ · Veronika Bandúrová¹ · Vladimír Koucký¹ · Silvie Hrubá¹ · Martin Komarc⁴ · Ján Jenčík² · Simona Poisson Marková² · Jan Plzák¹ · Jan Kluh¹ · Pavel Seeman²

Analýza různosti CNV (copy number variations) v oblasti genu *PLP1*, jehož zvýšený počet kopií je příčinou X-vázané poruchy myelinizace CNS – Pelizaeus Merzbacherovy choroby

Genome Med 11 (1):80., IF:10,880

Bahrambeigi et al. *Genome Medicine* (2019) 11:80
<https://doi.org/10.1186/s13073-019-0676-0>

Genome Medicine

RESEARCH

Open Access



Distinct patterns of complex rearrangements and a mutational signature of microhomeology are frequently observed in *PLP1* copy number gain structural variants

Vahid Bahrambeigi^{1,2}, Xiaofei Song³, Karen Sperle⁴, Christine R. Beck^{3,5}, Hadia Hijazi³, Christopher M. Grochowski³, Shen Gu⁶, Pavel Seeman⁷, Karen J. Woodward^{8,9,10}, Claudia M. B. Carvalho³, Grace M. Hobson^{4,11,12*} and James R. Lupski^{1,3,13,14,15*}

Neuropediatrics, IF:1,654

Short Communication 57

UBTF Mutation Causes Complex Phenotype of Neurodegeneration and Severe Epilepsy in Childhood

Lucie Sedláčková¹ · Petra Laššuthová¹ · Katalin Štěrbová² · Jana Haberlová² · Emilie Vyhňálková³ · Jana Neupauerová¹ · David Staněk¹ · Marie Šedivá² · Pavel Kršek² · Pavel Seeman¹

¹DNA Laboratory, Department of Pediatric Neurology, 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague and University Hospital Motol, Prague, Czech Republic

²Department of Pediatric Neurology, 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague and University Hospital Motol, Prague, Czech Republic

³Department of Biology and Medical Genetics, 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague and University Hospital Motol, Prague, Czech Republic

Address for correspondence: Lucie Sedláčková, PhD, DNA Laboratory, Department of Pediatric Neurology, 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague and University Hospital Motol, V Úvalu 84, Prague 5, 150 06, Czech Republic (e-mail: lucie.sedlackova@lfmotol.cuni.cz).

Neuropediatrics 2019;50:57–60.

Neuromuskulární centrum FNM

J Neurol. 2020 Jan;267(1):45-56. doi: 10.1007/s00415-019-09539-y. Epub 2019 Sep 25.

European muscle MRI study in limb girdle muscular dystrophy type R1/2A (LGMDR1/LGMD2A).

Barp A^{1,2}, Laforet P³, Bello L⁴, Tasca G⁵, Vissing J⁶, Monforte M⁵, Ricci E⁵, Choumert A⁷, Stojkovic T⁸, Malfatti E³, Pegoraro E⁴, Semplicini C⁴, Stramare R⁹, Scheidegger O¹⁰, Haberlova J¹¹, Straub V¹², Marini-Bettolo C¹², Løkken N⁶, Diaz-Manera J¹³, Urtizberea JA¹⁴, Mercuri E¹⁵, Kynčl M¹⁶, Walter MC¹⁷, Carlier RY¹⁸.

Mezinárodní studie vzorce dystrofických změn na magnetické rezonanci svalů u pacientů se svalovou dystrofií podmíněnou mutací v genu pro kalpain - soubor 77 pacientů IF 3.783

Dev Med Child Neurol. 2019 Dec 4. doi: 10.1111/dmcn.14412. [Epub ahead of print]

Sitting in patients with spinal muscular atrophy type 1 treated with nusinersen.

Aragon-Gawinska K^{1,2}, Daron A³, Ulinici A³, Vanden Brande L¹, Seferian A¹, Gidaro T¹, Scoto M⁴, Deconinck N^{5,6}, Servais L^{1,3}; SMA-Registry Study Group.

☰ Collaborators (19)

Benezit A, Mathieu ML, Cances C, Durigneux J, Ropars J, Chouchane M, Forey P, Lazaro L, Hughes J, Illingworth M, Marini-Bettolo C, Cuppen J, Modrzejewska S, Balintova Z, Haberlova J, Drimtzia K, Blaschek A, Ambegankoar G, Anoussamy M.

Mezinárodní studie efektu léčby Nusinersenu u SMA typ 1 - soubor 50 pacientů IF 3.615

Orphanet J Rare Dis. 2019 Jan 9;14(1):10. doi: 10.1186/s13023-018-0986-0.

Cardiac profile of the Czech population of Duchenne muscular dystrophy patients: a cardiovascular magnetic resonance study with T1 mapping.

Panovský R^{1,2}, Peší M^{3,4,5}, Holeček T^{3,6}, Máchal J^{3,7}, Feitová V^{3,6}, Mrázová L⁸, Haberlová J⁹, Slabá A⁹, Vít P¹⁰, Stará V¹¹, Kincl V^{3,4}.

MR studie kardiálních abnormit u dystrofinopatií - soubor 49 pacientů IF 3,687

Neuromuskulární centrum FNM

Eur J Med Genet. 2020 Jan;63(1):103619. doi: 10.1016/j.ejmg.2019.01.009. Epub 2019 Jan 25.

Novel variant in the KCNK9 gene in a girl with Birk Barel syndrome.

Šedivá M¹, Laššuthová P², Zámečník J³, Sedláčková L², Seeman P², Haberlová J².

Kazuistika nové patogenní varianty v KCNK9 genu. IF 2.022

Přehledné články bez IF

Neurol. praxi 2019; 20(3): 171-178

Svalové dystrofie v dětském věku

MUDr. Jana Haberlová, Ph.D.

Neuromuskulární centrum Kliniky dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

Neurol. praxi 2019; 20(3): 180-182

Duchennova svalová dystrofie

MUDr. Lenka Juříková¹, MUDr. Zdeňka Bálintová¹, MUDr. Jana Haberlová, Ph.D.²

¹ Neuromuskulární centrum Kliniky dětské neurologie FN Brno a LF MU, Brno

² Neuromuskulární centrum Kliniky dětské neurologie FN Motol, Praha

J. Haberlová kapitoly v knihách

- Spinální neurologie I. Štětkářová, Maxdorf 2019
- Dětská pneumologie. P. Koťátko, P. Pohunek, J. Tuková. Mladá Fronta 2019
- Neuromuskulární choroby v kazuistikách. E. Ehler, P. Ridzoň, I. Štětkářová a kol. Maxdorf 2019

Neuromuskulární centrum FNM

- **Klinické studie experimentální léčby**

PTC STRIDE – DMD th Translarna

SRP – 4045, 4053 – DMD th exon skipping

nově – VBP15-004 - DMD nový typ protizánětlivého léku

- **Evropské granty**

Pokračuje účast na evropském grantu VISION DMD – vývoj nového typu protizánětlivého léku pro DMD a evropském COST projektu

- Delivery of Antisense RNA Therapeutics (CA 17103)

- **Získána mezinárodní akreditace NM centra pro léčbu DMD - PPMD**





European
Reference
Network

for rare or low prevalence
complex diseases

Network

Neurological Diseases
(ERN-RND)

Member

Fakultní nemocnice v
Motole — Česká republika

Centrum hereditárních ataxií FNM

Úkoly:

Longitudinální sledování korelací genotyp-fenotyp u pacientů s SCA
V rámci sítě ERN kooperace s dalšími evropskými centry

NEUROGENETICKÁ ČÁST:

FRDA vyšetřeno 75 pacientů,

z toho pozitivních 8 pacientů

SCA vyšetřeno 124 pacientů,

z toho pozitivních 13 pacientů

4x - SCA2, 1x - SCA6, 2x - SCA8, 4x - SCA17,

2x SCA28

KLINICKÁ ČÁST: příprava:

11th International Symposium
of the Society for Research on the Cerebellum
and Ataxias

SRCA VII/2020 - From J. E. Purkyně to the future
Pilsen, Czech Republic

SRCA 2020
„From J. E. Purkyně to the future“

June 2020
Pilsen, Czech Republic

Local organizing team:
Charles University, Faculty of Medicine in Pilsen
Charles University, 2nd Faculty of Medicine, Motol University Hospital, Prague

The 11th International Symposium
of the Society for Research on the Cerebellum and Ataxias

Jahnová, Helena et al. (Zumrová, Alena). Amyotrophy, cerebellar impairment and psychiatric disease are the main symptoms in a cohort of 14 Czech patients with the late-onset form of Tay-Sachs disease.

Journal of Neurology. 2019, 266(8), 1953-1959. ISSN 0340-5354.

IF = 4.204

Poradna pro neurokutání onemocnění

Original article

Brain gliomas, hydrocephalus and idiopathic aqueduct stenosis
in children with neurofibromatosis type 1

Marie Glombova^{a,b,*}, Borivoj Petrak^a, Jiri Lisy^c, Josef Zamecnik^d,
David Sumerauer^e, Petr Liby^f

(IF: 1,544)

Soubor 285 dětí s diagnózou **neurofibromatosis von Recklinghausen typ1 (NF1)**.
Výsledky z hlediska diagnostiky, sledování a terapie z let 1990-2010.

MUDr. Marie Glombová obhájila **dizertační práci**:

**Zhodnocení výskytu a významu vybraných organických a funkčních změn
centrálního nervového systému u pacientů s neurofibromatózou typ 1.**

Jugular Bulb Dysmaturation in Torcular Dural Sinus Malformation: Clinical Images and
Review of Literature

Petr Liby¹, Victor Lomachinsky³, Borek Petrak²

(IF:2.878)

Child's Nervous System
<https://doi.org/10.1007/s00381-019-04280-3>

ORIGINAL ARTICLE

Torcular dural sinus malformations: a single-center case series
and a review of literature

Petr Liby¹  V. Lomachinsky² • B. Petrak³ • M. Kyncl⁴ • F. Charvat⁵ • R. Padr⁴ • M. Tichy¹

(IF:1.327)

Sledujeme i děti s vrozenými cévními
malformacemi mozku jako **torcular
dural sinus malformation (t-DSM)**.
S neurochirurgy publikovány výsledky
sledování čtyř pacientů s touto raritní
a novou diagnózou.

Neuroimunologická skupina

Systematický sběr dat a měření zánětlivých parametrů u dětských pacientů s autoimunitním onemocněním CNS

Ph.D. studentka MUDr. Hana Nohejlová (5.roč.): příprava finální publikace souboru dětských pacientů s roztroušenou sklerózou (klinická a laboratorní data z let 2012-2019)

Příprava doporučených postupů u dětí v rámci nového konceptu CVSP pro RS a NMO v ČR

Publikace v zahraničním časopise s IF s finanční podporou VZ 6005:

- Význam stanovení chemo/cytokinů u různých typů zánětlivých onemocnění CNS

 PLOS ONE



(IF: 2,774)

RESEARCH ARTICLE

Utility of chemokines CCL2, CXCL8, 10 and 13 and interleukin 6 in the pediatric cohort for the recognition of neuroinflammation and in the context of traditional cerebrospinal fluid neuroinflammatory biomarkers

Zuzana Liba^{1*}, Hana Nohejlová^{1,2}, Vaclav Capek³, Pavel Krsek¹, Anna Sediva⁴, Jana Kayserova⁴

¹ Department of Pediatric Neurology, 2nd Faculty of Medicine, Charles University and Motol University Hospital, Prague, Czech Republic, ² Department of Neurology, 2nd Faculty of Medicine, Charles University and Motol University Hospital, Prague, Czech Republic, ³ Bioinformatics Centre, 2nd Faculty of Medicine, Charles University and Motol University Hospital, Prague, Czech Republic, ⁴ Department of Immunology, 2 Faculty of Medicine, Charles University and Motol University Hospital, Prague, Czech Republic

* zuzana.liba@fnmotol.cz



Čerpání interního grantu v roce 2019

- Investice 0
- Neinvestiční prostředky
 - Provozní náklady 1.172.140,- Kč
 - Chemikálie, kity, primery, další prostředky pro DNA lab.
 - EEG čepice a další materiál Elektrofyziologické laboratoře
 - Psychologické testy, PC, další spotřební materiál
 - Mzdy 819.000,- Kč
 - DPP 60.000,- Kč
 - Cestovné 150.000,- Kč
 - Odvody 294.000,- Kč

Cíle projektu na rok 2020

- **Centrum pro epilepsie Motol**
 - Mezioborový výzkum v rámci Epilepsy Research Centre Prague
 - Zapojení do mezinárodních projektů (EPISTOP, Need To Stop)
 - Studium faktorů ovlivňujících kvalitu života u dětí s epilepsií
- **DNA laboratoř Kliniky dětské neurologie**
 - Vyšetření nových skupin pacientů s EE, dědičnou neuropatií, dědičnou spastickou paraparézou a časnou nesyndromovou hluchotou
- **Poradna pro neurokutánní onemocnění**
 - Mezinárodní výzkum patogeneze epilepsie u tuberózní sklerózy
 - Studium a publikace vlastních souborů dětí s NF 1
- **Centrum pro nervosvalová onemocnění FN Motol**
 - Zvyšování kvality, dostupnosti diagnostiky a standardů péče o pacienty nervosvalovými chorobami ve FN Motol
 - Mezinárodní výzkum patogeneze nervosvalových nemocí a vývoj nových léků
- **Centrum hereditárních ataxií FN Motol**
 - Multidisciplinární sledování pacientů s hereditární ataxií
 - Mezinárodní spolupráce v rámci ERN-RND, optimalizace diagnostiky
- **Neuroimunologická skupina**
 - Výzkum patogeneze vybraných autoimunit CNS u dětí