

HODNOCENÍ INTERNÍCH GRANTŮ FNM ZA ROK 2020

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

• Epileptologická skupina

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

• Neurogenetická laboratoř KDN

- 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 skupina

- MUDr. Jana Haberlová, Ph.D.
- MUDr. Petra Fuchsová
- MUDr. Lucie Holubová
- MUDr. Marie Rohlenová
- MUDr. Markéta Jílková

• Centrum hereditárních ataxií

- MUDr. Alena Zumrová, Ph.D., MUDr. Ing. Lucie Šťovičková

• Neuroimunologická skupina

- MUDr. Zuzana Libá, Ph.D., MUDr. Radka Valkovičová, MUDr. Tomáš Toman

• Poradna pro neurokutánní onemocnění

- MUDr. Bořivoj Petrák, CSc. (MUDr. Marie Glombová, Ph.D.)

Uznaná centra Kliniky dětské neurologie

- **Centra uznaná MZČR**

- CVSP pro farmakorezistentní epilepsie
- CVSP pro roztroušenou sklerózu a neuromyelitis optica



- **Centra Evropské referenční sítě vzácných onemocnění (ERN)**

- ERN pro vzácné a komplexní epilepsie (ERN EpiCARE)
- ERN pro vzácná neuromuskulární onemocnění (ERN NMD)
- Centrum hereditárních ataxií v rámci ERN RND



- **Centra uznaná odbornou společností ČLS JEP**

- Centrum pro poruchy spánku u dětí
- Neuromuskulární centrum pro dětské pacienty



- **Součást Epileptologického výzkumného centra (EpiReC)**

- Sdružení 2. LF UK, FNM, AV ČR a FEL ČVUT ve výzkumu epilepsie



Plán projektu pro rok 2020

- **Epileptologická skupina**
 - Analýza genetických příčin epilepsie a kortikálních malformací
 - Optimalizace epileptochirurgie a intraoperačního monitorování
 - Mezinárodní FP7 studie EPISTOP
- **Neurogenetická laboratoř KDN**
 - Projekty vyšetřování pacientů s dětskými epileptickými encefalopatiemi, dědičnou neuropatií, dědičnou spastickou paraparézou a časnou nesyndromovou hluchotou
- **Neuromuskulární skupina**
 - Zvyšování kvality multidisciplinární péče nervosvalových pacientů
 - Výzkum patogeneze NMD, klinické studie experimentální léčby NMD
- **Centrum hereditárních ataxií**
 - Multidisciplinární sledování pacientů s hereditární ataxií, zvyšování kvality a dostupnosti diagnostiky (NGS)
- **Poradna pro neurokutánní onemocnění**
 - Sledování dětí s tuberózní sklerózou a rhabdomyomy srdce
 - Studium patogeneze a komplikací neurofibromatózy typu 1
- **Neuroimunologická skupina**
 - Sběr dat a měření zánětlivých parametrů u dětí s autoimunitním onemocněním CNS

Dosažené výsledky v roce 2020

- **Publikační aktivity**

- **42 zahraničních publikací se souhrnným IF 206.409**
- 1 publikovaná databáze
- 6 kapitol v knihách

- **Další informace o našem týmu**

- **11 studentů** v PhD a MD-PhD programu
- **10 řešených grantových projektů** včetně mezinárodních
- **4 klinické studie** inovativní léčby nervosval. onemocnění
- **Řada mezinárodních spoluprací**

✓ Newcastle, Londýn, Amsterdam, Utrecht, Milano, Aachen, Ljubljana ...



UMC Utrecht Amsterdam UMC



University of Ljubljana

Nejvýznamnější publikační výstupy

Studie prevence epilepsie a procesu epileptogeneze u dětí s TSC

© American College of Medical Genetics and Genomics

ARTICLE **Genetics
in Medicine**



IF: 8,904

TSC2 pathogenic variants are predictive of severe clinical manifestations in TSC infants: results of the EPISTOP study

Barbara Ogórek, PhD¹, Lana Hamieh, MD¹, Hanna M. Hulshof, MD², Kathryn Lasseter, BA¹, Katarzyna Klonowska, PhD¹, Hugo Kuijff, PhD³, Romina Moavero, MD^{4,5}, Christoph Hertzberg, MD⁶, Bernhard Weschke, MD, PhD⁷, Kate Riney, MD, PhD⁸, Martha Feucht, MD, PhD⁹, Theresa Scholl, PhD⁹, Pavel Krsek, MD¹⁰, Rima Nababout, MD, PhD¹¹, Anna C. Jansen, MD, PhD¹², Barbora Benova, MD¹⁰, Eleonora Aronica, MD^{13,14}, Lieven Lagae, MD, PhD¹⁵, Paolo Curatolo, MD, PhD⁴, Julita Borkowska, MD¹⁶, Krzysztof Sadowski, MD¹⁶, Dorota Domańska-Pakieła, MD¹⁶, Stef Janson, BA¹⁷, Piotr Kozłowski, PhD¹⁸, Małgorzata Urbanska, PhD¹⁶, Jacek Jaworski, PhD¹⁹, Sergiusz Józwiak, MD, PhD^{16,20}, Floor E. Jansen, MD, PhD², Katarzyna Kotulska, MD, PhD¹⁶, EPISTOP Consortium members and David J. Kwiatkowski, MD, PhD¹

Purpose: To perform comprehensive genotyping of *TSC1* and *TSC2* in a cohort of 94 infants with tuberous sclerosis complex (TSC) and correlate with clinical manifestations.

Methods: Infants were enrolled at age <4 months, and subject to intensive clinical monitoring including electroencephalography (EEG), brain magnetic resonance imaging (MRI), and neuropsychological assessment. Targeted massively parallel sequencing (MPS), genome sequencing, and multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) were used for variant detection in *TSC1/TSC2*.

Results: Pathogenic variants in *TSC1* or *TSC2* were identified in 93 of 94 (99%) subjects, with 23 in *TSC1* and 70 in *TSC2*. Nine (10%) subjects had mosaicism. Eight of 24 clinical features assessed at age 2 years were significantly less frequent in those with *TSC1* versus *TSC2* variants including cortical tubers, hypomelanotic macules, facial angiofibroma, renal cysts, drug-resistant epilepsy, developmental

delay, subependymal giant cell astrocytoma, and median seizure-free survival. Additionally, quantitative brain MRI analysis showed a marked difference in tuber and subependymal nodule/giant cell astrocytoma volume for *TSC1* versus *TSC2*.

Conclusion: *TSC2* pathogenic variants are associated with a more severe clinical phenotype than mosaic *TSC2* or *TSC1* variants in TSC infants. Early assessment of gene variant status and mosaicism might have benefit for clinical management in infants and young children with TSC.

Genetics in Medicine (2020) <https://doi.org/10.1038/s41436-020-0823-4>

Key words: tuberous sclerosis complex (TSC); clinical manifestations; *TSC1*; *TSC2*; mosaicism

- kauzální **varianta v genech TSC1, TSC2** byla identifikována **u 99% pacientů; 10% pacientů** vykazovalo **mosaicismus**
- pacienti s variantami v genu **TSC2** měli **těžší klinický průběh a závažnější projevy TSC**
- u pac. s **TSC2** variantami byly **častější kortikální tubery, farmakorezistentní epilepsie, opoždění psychomotorického vývoje a delší doba do prvního záchvatu**

RESEARCH ARTICLE

IF: 9,037

Prevention of Epilepsy in Infants with Tuberous Sclerosis Complex in the EPISTOP Trial

Katarzyna Kotulska, MD, PhD¹, David J. Kwiatkowski, MD, PhD², Paolo Curatolo, MD, PhD³, Bernhard Weschke, MD, PhD⁴, Kate Riney, MD, PhD^{5,6}, Floor Jansen, MD, PhD⁷, Martha Feucht, MD, PhD⁸, Pavel Krsek, MD, PhD⁹, Rima Nababout, MD, PhD¹⁰, Anna C. Jansen, MD, PhD^{11,12}, Konrad Wojdan, PhD^{13,14}, Kamil Sijko, MA^{1,13}, Jagoda Głowacka-Walas, MSc^{1,15}, Julita Borkowska, MD¹, Krzysztof Sadowski, MD, PhD¹, Dorota Domańska-Pakieła, MD, PhD¹, Romina Moavero, PhD¹⁶, Christoph Hertzberg, MD⁴, Hanna Hulshof, MD⁷, Theresa Scholl, MD⁸, Barbora Benova, MD⁹, Eleonora Aronica, PhD¹⁷, Jessie de Ridder, PhD¹⁸, Lieven Lagae, MD, PhD¹⁸, and Sergiusz Józwiak, MD, PhD^{1,19}
the EPISTOP Investigators

Objective: Epilepsy develops in 70 to 90% of children with tuberous sclerosis complex (TSC) and is often resistant to medication. Recently, the concept of preventive antiepileptic treatment to modify the natural history of epilepsy has been proposed. EPISTOP was a clinical trial designed to compare preventive versus conventional antiepileptic treatment in TSC infants.

- pacienti na **preventivní léčbě vigabatrinem** (podané při nálezu abnormálního EEG) měli přibližně **3x delší dobu do rozvoje epileptických záchvatů** než pacienti na standardní léčbě (po rozvoji epileptických záchvatů)
- **preventivní léčba snížila riziko rozvoje záchvatů, farmakorezistentní epilepsie a infantilních spasmů** ve dvou letech věku

IF: 2,117

A novel effective paradigm of intraoperative electrical stimulation mapping in children

*Alena Jahodová, MD, PhD,¹ Barbora Beňová, MD, PhD,¹ Martin Kudr, MD, PhD,¹ Petr Jezdík, MSc, PhD,² Radek Janča, MSc, PhD,⁴ Anežka Bělohávková, MD,¹ Petr Liby, MD, PhD,³ Róbert Leško, MD,³ Michal Tichý, MD, PhD,³ Pavel Čelakovský, MSc, MD,¹ and Pavel Kršek, MD, PhD¹

Departments of ¹Paediatric Neurology and ²Neurosurgery, Second Faculty of Medicine and Motol University Hospital; and Departments of ³Measurement and ⁴Circuit Theory, Faculty of Electrical Engineering, Czech Technical University in Prague, Czech Republic

- u všech dětských pacientů podstupujících epileptochirurgii bylo **možné vyvolat motorickou odpověď** na elektrickou stimulaci
- intenzita stimulačního proudu byla asociována s věkem pacienta a datem operace
- **zvýšení intenzity stimulačního proudu** nutné k vyvolání motorické odpovědi v průběhu resekce se pojila s **výskytem pooperačního motorického deficitu**
- použití elektrické stimulace nemělo vliv na pooperační bezzáchvatovost

The clinical utility of intraoperative electrocorticography in pediatric epilepsy surgical strategy and planning

*Robert Lesko, MD,¹ Barbora Benova, MD, PhD,² Petr Jezdik, PhD,³ Petr Liby, MD, PhD,¹ Alena Jahodova, MD, PhD,² Martin Kudr, MD, PhD,² Michal Tichy, MD, PhD,² Josef Zamecnik, MD, PhD,⁴ and Pavel Krsek, MD, PhD²

Departments of ¹Neurosurgery, ²Paediatric Neurology, and ⁴Pathology and Molecular Medicine, Second Faculty of Medicine, Charles University and Motol University Hospital; and ³Department of Circuit Theory, Faculty of Electrical Engineering, Czech Technical University of Prague, Czech Republic

- pacienti, u nichž **není možná modifikace operačního plánu dle ECoG** dosahují významně **horší výsledky epileptochirurgie** oproti pacientům, u nichž je modifikace možná nebo není vůbec indikovaná
- u všech pacientů **nález na ECoG** slouží jako jeden z **prognostických markerů úspěchu epileptochirurgie**
- ECoG mírně zvyšuje riziko dočasných komplikací; riziko dlouhodobých a trvalých komplikací nemění

EPILEPTOCHIRURGIE II

Evropská praxe a výsledky



Seizure outcome and use of antiepileptic drugs after epilepsy surgery according to histopathological diagnosis: a retrospective multicentre cohort study

Herm J Lamberink, Willem M Otte, Ingmar Blümcke*, Kees P J Braun*, on behalf of the European Epilepsy Brain Bank writing group[†], study group[‡], and the European Reference Network EpicARE

Summary

Lancet Neurol 2020; 19: 748–57

*Contributed equally

[†]Members and affiliations of the writing group are listed at the end of the Article

[‡]Members of the study group are listed at the end of the Article

UMC Utrecht Brain Center, Department of Neurology and Neurosurgery, University Medical Center Utrecht and Utrecht University, Utrecht, Netherlands (H J Lamberink MD, W M Otte PhD,

Prof K P J Braun MD); and Institute of Neuropathology, University Hospitals Erlangen, Erlangen, Germany (Prof I Blümcke MD)

Correspondence to: Prof Ingmar Blümcke, Institute of Neuropathology, University Hospitals Erlangen, D-91054 Erlangen, Germany; ingmar.blumcke@uk-erlangen.de

Background Surgery is a widely accepted treatment option for drug-resistant focal epilepsy. A detailed analysis of longitudinal postoperative seizure outcomes and use of antiepileptic drugs for different brain lesions causing epilepsy is not available. We aimed to analyse the association between histopathology and seizure outcome and drug freedom up to 5 years after epilepsy surgery, to improve presurgical decision making and counselling.

Methods In this retrospective, multicentre, longitudinal, cohort study, patients who had epilepsy surgery between Jan 1, 2000, and Dec 31, 2012, at 37 collaborating tertiary referral centres across 18 European countries of the European Epilepsy Brain Bank consortium were assessed. We included patients of all ages with histopathology available after epilepsy surgery. Histopathological diagnoses and a minimal dataset of clinical variables were collected from existing local databases and patient records. The primary outcomes were freedom from disabling seizures (Engel class 1) and drug freedom at 1, 2, and 5 years after surgery. Proportions of individuals who were Engel class 1 and drug-free were reported for the 11 main categories of histopathological diagnosis. We analysed the association between histopathology, duration of epilepsy, and age at surgery, and the primary outcomes using random effects multivariable logistic regression to control for confounding.

Findings 9147 patients were included, of whom seizure outcomes were available for 8191 (89·5%) participants at 2 years, and for 5577 (61·0%) at 5 years. The diagnoses of low-grade epilepsy associated neuroepithelial tumour (LEAT), vascular malformation, and hippocampal sclerosis had the best seizure outcome at 2 years after surgery, with 77·5% (1027 of 1325) of patients free from disabling seizures for LEAT, 74·0% (328 of 443) for vascular malformation, and 71·5% (2108 of 2948) for hippocampal sclerosis. The worst seizure outcomes at 2 years were seen for patients with focal cortical dysplasia type I or mild malformation of cortical development (50·0%, 213 of 426 free from disabling seizures), those with malformation of cortical development-other (52·3%, 212 of 405 free from disabling seizures), and for those with no histopathological lesion (53·5%, 396 of 740 free from disabling seizures). The proportion of patients being both Engel class 1 and drug-free was 0–14% at 1 year and increased to 14–51% at 5 years. Children were more often drug-free; temporal lobe surgeries had the best seizure outcomes; and a longer duration of epilepsy was associated with reduced chance of favourable seizure outcomes and drug freedom. This effect of duration was evident for all lesions, except for hippocampal sclerosis.

Interpretation Histopathological diagnosis, age at surgery, and duration of epilepsy are important prognostic factors for outcomes of epilepsy surgery. In every patient with refractory focal epilepsy presumed to be lesional, evaluation for surgery should be considered.

- celoevropská studie výsledků epileptochirurgie na **9147 dětských a dospělých pacientech**
- nejlepší výsledky měli pacienti s **benigními nádory** (77,5% bez záchvatů 2 roky od operace), **cévními malformacemi** (74,0%) a s **hipokampální sklerózou** (71,5%)
- nejhorší výsledky vykazovali pacienti s **FCD typu I/mMCD** (50,0% bez záchvatů), **jinými MCD** (52,3%) a **bez histopatologického průkazu léze** (53,5%)
- delší doba trvání epilepsie se pojila s **nižší pravděpodobností dosažení stavu bez záchvatů a bez léků**

IF: 30,039

IF: 11,337

Bi-allelic *GAD1* variants cause a neonatal onset syndromic developmental and epileptic encephalopathy

Nicolas Chatron,^{1,2,*} Felicitas Becker,^{3,4,*} Heba Morsy,^{5,*} Miriam Schmidts,^{6,7,8,*} Katia Hardies,⁹ Beyhan Tuysuz,¹⁰ Sandra Roselli,¹¹ Maryam Najafi,^{6,7} Dilek Uludag Alkaya,¹⁰ Farah Ashrafzadeh,¹² Amira Nabil,⁵ Tarek Omar,¹³ Reza Maroofian,¹⁴ Ehsan Ghayoor Karimiani,^{14,15} Haytham Hussien,¹³ Fernando Kok,¹⁶ Luiza Ramos,¹⁶ Nilay Gunes,¹⁰ Kaya Bilguvar,¹⁷ Audrey Labalme,¹ Eudeline Alix,¹ Damien Sanlaville,² Julitta de Bellescize,¹⁸ Anne-Lise Poulat,¹⁹ EuroEpinomics-RES consortium AR working group,[#] Ali-Reza Moslemi,¹¹ Holger Lerche,⁴ Patrick May,^{20,*} Gaetan Lesca,^{1,2,*} Sarah Weckhuysen^{9,21,*} and Homa Tajsharghi^{22,*}

- nový syndrom spojený s *GAD67* deficitem
- epileptická encefalopatie + rozštěp patra + kontraktury +/- omfalokéla

IF: 11,337

Epilepsy subtype-specific copy number burden observed in a genome-wide study of 17 458 subjects

Lisa-Marie Niestroj,¹ Eduardo Perez-Palma,² Daniel P. Howrigan,³ Yadi Zhou,² Feixiong Cheng,^{2,4,5} Elmo Saarentaus,⁶ Peter Nürnberg,^{1,7,8} Remi Stevelink,^{9,10} Mark J. Daly,^{3,6,11} Aarno Palotie^{3,6,11} and Dennis Lal^{1,2,3,12} on behalf of the Epi25 Collaborative*

- nálezy CNV u různých typů epilepsií se velmi liší
- cca 1,5-3% pacientů s běžnou epilepsií má CNV asociovanou s epilepsií

EPILEPTOGENETIKA

Multicentrické studie

Lal et al. *Genome Medicine* (2020) 12:28
<https://doi.org/10.1186/s13073-020-00725-6>

Genome Medicine

RESEARCH

Open Access

Gene family information facilitates variant interpretation and identification of disease-associated genes in neurodevelopmental disorders



Dennis Lal^{1,2,3,4,5,*}, Patrick May^{6,*}, Eduardo Perez-Palma^{4,5}, Kaitlin E. Samocha^{2,3,7}, Jack A. Kosmicki^{2,3}, Elise B. Robinson^{2,3,8}, Rikke S. Møller^{9,10}, Roland Krause⁶, Peter Nürnberg^{4,11,12}, Sarah Weckhuysen^{13,14,15}, Peter De Jonghe¹³, Renzo Guerrini¹⁶, Lisa M. Niestroj⁴, Juliana Du⁴, Carla Marini¹⁶, EuroEPINOMICS-RES Consortium, James S. Ware¹⁷, Mitja Kurki^{2,3}, Padhraig Gormley^{2,3}, Sha Tang¹⁸, Sitao Wu¹⁸, Saskia Biskup¹⁹, Annapurna Poduri²⁰, Bernd A. Neubauer²¹, Bobby P. C. Koeleman²², Katherine L. Helbig^{18,23}, Yvonne G. Weber^{24,25}, Ingo Helbig^{23,26,27,28}, Amit R. Majithia²⁹, Aarno Palotie^{2,3,30} and Mark J. Daly^{2,3,30*}

- nová metoda ke zlepšení statistické interpretace missense variant pomocí analýzy genových rodin
- vylepšení hledání nových variant genů u neurovývojových poruch

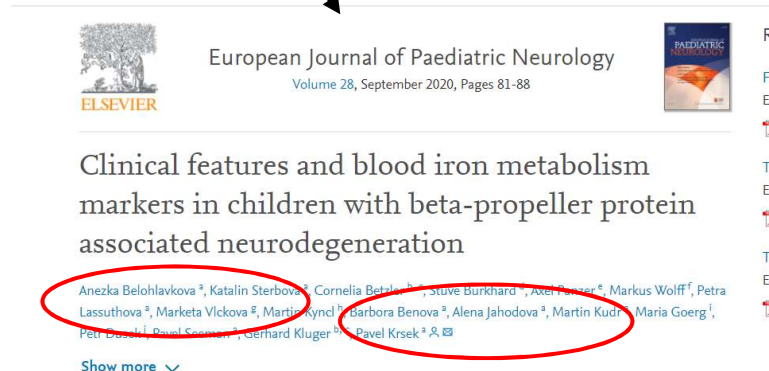
IF: 10,675

Neurogenetická laboratoř

Epileptogenetika

Databázové nástroje pro analýzu dat z NGS

Popisujeme rozsáhlý soubor pacientů s mutacemi v genu *WDR45*



IF 2,510

GENETIC TESTING AND MOLECULAR BIOMARKERS
Volume 24, Number 5, 2020
© Mary Ann Liebert, Inc.
Pp. 264-273
DOI: 10.1089/gtmb.2019.0232

IF 1,378

Whole-Exome Sequencing in Czech Patients with Neurogenetic Diseases

David Staněk, Lucie Sedláčková, Pavel Seeman, Dana Šafka Brožková, and Petra Laššuthová

DATABASE
The Journal of Biological Database and Bioinformatics

Database, 2020, 1-7
doi: 10.1093/database/baz161
Database tool



Database tool

Prot2HG: a database of protein domains mapped to the human genome

David Stanek¹, Dana M. Bis-Brewer², Cima Saghira², Matt C. Danzi², Pavel Seeman¹, Petra Lassuthova¹, and Stephan Zuchner²

¹DNA Laboratory, Department of Paediatric Neurology, 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague and University Hospital Motol, Prague, V Úvalu 84, 150 06 Czech Republic and ²Department of Human Genetics and John P. Hussman Institute for Human Genomics, Miller School of Medicine, University of Miami, Miami, FL 33136, USA

*Corresponding author: Tel: +420 224 436 789; Fax: +420 224 435 820; Email: petra.lassuthova@fnmotol.cz

Citation details: Stanek,D., Bis-Brewer,D. M., Saghira,C. et al. Prot2HG: a database of protein domains mapped to the human genome. Database (2020) Vol. 2020: article ID baz161; doi:10.1093/database/baz161

IF 2,539

Neurogenetická laboratoř

Dědičné neuropatie

Neurology.org Journals Specialty Sites Collections Podcast CME About Authors Quick Search Advanced Search Meeting abstracts only

Neurology® The most widely read and highly cited peer-reviewed neurology journal

IF:8,770

Subscribe My Alerts Log in

Home Latest Articles Current Issue Past Issues Residents & Fellows

SHARE December 15, 2020; 95 (24) ARTICLE

The genetic landscape of axonal neuropathies in the middle-aged and elderly
Focus on *MME*

Jan Senderek, Petra Lassuthová, Dagmara Kabzińska, Lisa Abreu, Jonathan Baets, Christian Beetz, Geir J. Braathen, David Brenner, Joline Dalton, Lois Dankwa, Tine Deconinck, Peter De Jonghe, Bianca Dräger, Rüdiger Eggemann, Melina Ellis, Carina Fischer, Tanya Stojkovic, David N. Herrmann, Rita Horvath, Helle Høyer, Stephan Iglseder, Marina Kennerson, Katharina Kinslechner, Jennefer N. Kohler, Ingo Kurth, Nigel G. Laing, Phillipa J. Lamont, Löscher Wolfgang N., Albert Ludolph, Wilson Marques, Garth Nicholson, Royston Ong, Susanne Petri, Gianina Ravenscroft, Adriana Rebelo, Giulia Ricci, Sabine Rudnik-Schöneborn, Anja Schirmacher, Beate Schlotter-Weigel, Ludger Schoels, Rebecca Schüle, Matthias Synofzik, Bruno Francou, Tim M. Strom, Johannes Wagner, David Walk, Julia Wanschitz, Daniela Weinmann, Jochen Weishaupt, Manuela Wiessner, Reinhard Windhager, Peter Young, Stephan Züchner, Stefan Tögel, Pavel Seeman, Andrej Kochanski, Michaela Auer-Grumbach

First published November 3, 2020, DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001132>

ORIGINAL ARTICLE

Demyelinating Charcot-Marie-Tooth neuropathy associated with *FBLN5* mutations

D. Salka Brozková^a, T. Stojkovic^a, J. Haberlová^a, R. Mazanec^a, R. Windhager^d, P. Fernandes Roschegger^c, S. Hacker^d, S. Zochner^e, A. Kochanski^f, S. Leonard-Louis^g, B. Francou^h, P. Latourⁱ, J. Senderek^j, P. Seeman^a and M. Auer-Grumbach^d

^aDNA Laboratory, Department of Paediatric Neurology, 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague and Motol University Hospital, Prague, Czech Republic; ^bCentre de Référence des Maladies Neuromusculaires Nord/Est/Ile de France, Institut de Myologie, APHP, G-H Pitié-Salpêtrière, Paris, France; ^cDepartment of Neurology, 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague and Motol University Hospital, Prague, Czech Republic; ^dDepartment of Orthopaedics and Trauma Surgery, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; ^eDr John T. Macdonald Foundation Department of Human Genetics, John P. Hussman Institute for Human Genomics, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, FL, USA; ^fNeuromuscular Unit, Mossakowski Medical Research Centre, Polish Academy of Sciences, Warsaw, Poland; ^gUnité de Pathologie Neuromusculaire, Centre de Référence des Maladies Neuromusculaires Nord/Est/Ile de France, APHP, G-H Pitié-Salpêtrière, Paris; ^hService de Génétique Moléculaire, Pharmacogénétique et Hormonologie, APHP, Hôpital Kremlin-Bicêtre, Paris; ⁱService de Biochimie et Biologie Moléculaire Grand Est, CHU de Lyon, GH Est, Bron, France; and ^jDepartment of Neurology, Friedrich-Baur-Institute, LMU Munich, Munich, Germany

IF: 4,516

European Journal of Medical Genetics 63 (2020) 103619

Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Medical Genetics

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

ELSEVIER

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

Marie Šedivá^{a,*}, Petra Lašuthová^a, Josef Zámečník^b, Lucie Sedláčková^a, Pavel Seeman^a, Jana Haberlová^a

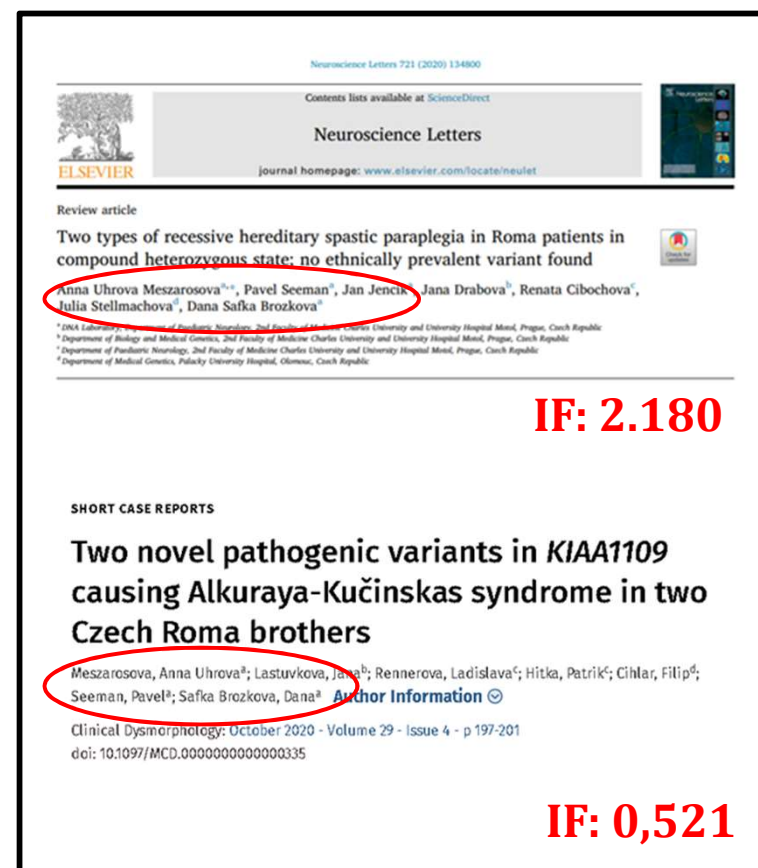
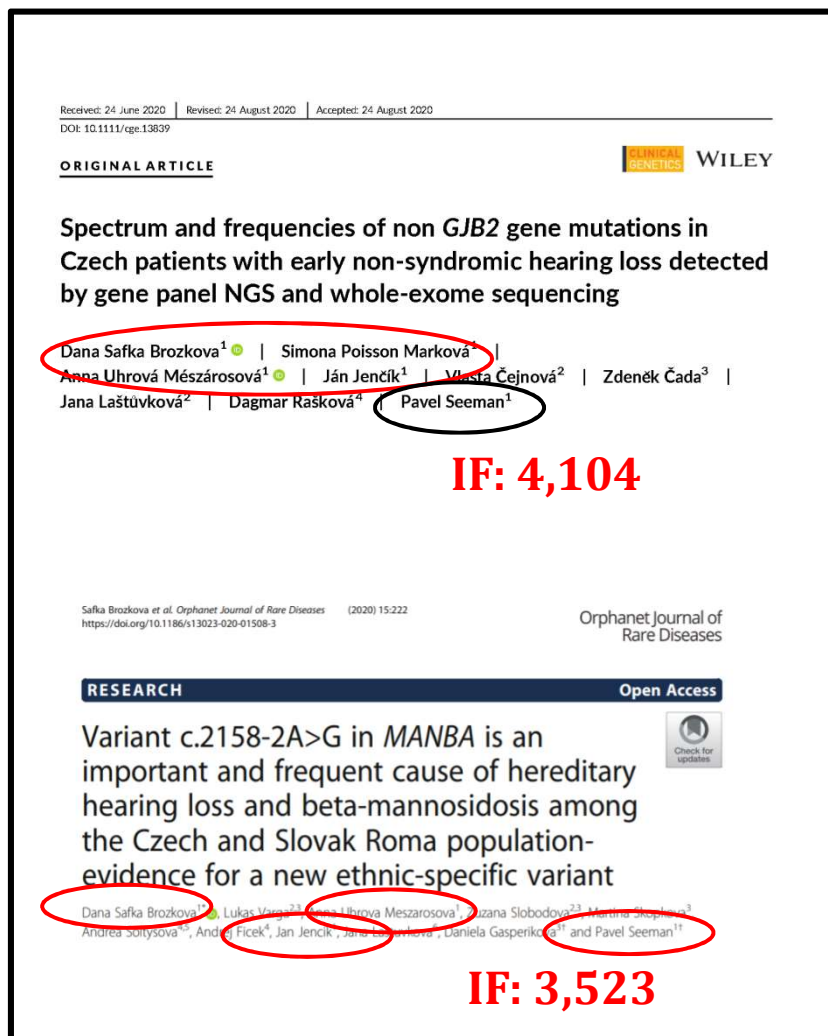
^aDepartment of Paediatric neurology, 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague and Motol University Hospital, Czech Republic
^bDepartment of Pathology and Molecular Medicine, 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague and Motol University Hospital, Czech Republic

ARTICLE INFO ABSTRACT

IF:2,368

Neurogenetická laboratoř

Dědičná hluchota a hereditární spastické paraparézy



Neuromuskulární centrum

Vědecké výsledky v roce 2020

- **Publikace:**

- 12 publikací v časopisech s IF, celkem **IF 50,934**
- 2 publikace v českých recenzovaném časopise bez IF

- **Nový program léčby spinální svalové atrofie**

- zahájen program genové léčby SMA- lék Zolgensma – první pracoviště v ČR

- **Čtyři klinické studie experimentální léčby u DMD**

- PTC STRIDE – th Translarna
- SRP – 4045, 4053 – th exon skipping
- VBP15-004 – nový typ protizánětlivého léku

- **Dva evropské granty**

- grant VISION DMD – vývoj nového typu protizánětlivého léku pro DMD
- COST projekt - Delivery of Antisense RNA Therapeutics (CA 17103)



Neuromuskulární centrum

Výběr publikací

► Brain. 2020 Sep 1;143(9):2696-2708. doi: 10.1093/brain/awaa228.

New genotype-phenotype correlations in a large European cohort of patients with sarcoglycanopathy

Jorge Alonso-Pérez¹, Lidia González-Quereda^{2,3}, Luca Bello⁴, Michela Guglieri⁵, Volker Straub⁵, Pia Gallano^{2,3}, Claudio Semplicini⁴, Elena Pegoraro⁴, Vittoria Zangaro⁴, Andrés Nascimento⁶, Carlos Ortez⁶, Giacomo Pietro Comi⁷, Leroy Ten Dam⁸, Marianne De Visser⁸, A J van der Kooi⁸, Cristina Garrido⁹, Manuela Santos⁹, Ulrike Schara¹⁰, Andrea Gangfuß¹⁰, Nicoline Løkken¹¹, Jesper Helbo Storgaard¹¹, John Vissing¹¹, Benedikt Schoser¹², Gabriele Dekomien¹³, Bjarne Udd¹⁴, Johanna Palmio¹⁴, Adele D'Amico¹⁵, Luisa Politano¹⁶, Vincenzo Nigro¹⁷, Claudio Bruno¹⁸, Chiara Panicucci¹⁸, Anna Sarkozy¹⁹, Omar Abdel-Mannan¹⁹, Alicia Alonso-Jimenez²⁰, Kristl G Claeys^{21,22}, David Gomez-Andrés²³, Francina Munell²³, Laura Costa-Comellas²³, Jana Haberlová²⁴, Marie Rohlenová²⁴, De Vos Elke²⁵, Jan L De Bleeker²⁵, Cristina Dominguez-González^{4,26}, Giorgio Tasca²⁷, Claudia Weiss²⁸, Nicolas Deconinck²⁹, Roberto Fernández-Torrón³⁰, Adolfo López de Munain³⁰, Ana Camacho-Salas³¹, Béla Melegh³², Kinga Hadzsiev³², Lea Leonardis³³, Blaz Koritnik³³, Matteo Garibaldi³⁴, Juan Carlos de Leon-Hernández³⁵, Edoardo Malfatti³⁶, Arturo Fraga-Bau³⁷, Isabelle Richard³⁸, Isabel Illa^{1,4}, Jordi Díaz-Manera^{1,2,5}

Mezinárodní srovnávací studie genotypu/fenotypu sarkoglykanopatií – soubor 439 pacientů IF 11,337

Charakteristika souboru chlapců s Duchennovou a Beckerovou svalovou dystrofií – studie z jednoho nervosvalového centra

Characteristics of a cohort of boys with Duchenne and Becker muscular dystrophies – a study from a single neuromuscular centre

Souhrn

Cíl: Popis průběhu a komplikací Duchennovy (DMD) a Beckerovy (BMD) svalové dystrofie v dětském věku. Souhrn a metodika: Retrospektivní analýza klinických a laboratorních dat se

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů. The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

M. Rohlenová¹, K. Machová², V. Stará³, P. Hedvičková⁴, J. Zieg⁵, T. Doušová⁶, L. Fajkusová⁷, J. Venclová-Záčková⁸, O. Souček⁹, J. Haberlová¹

Studie našeho NM centra – soubor 78 pacientů IF 0.39

► Eur J Paediatr Neurol. 2020 Dec 4;30:1-8. doi: 10.1016/j.ejpn.2020.11.004. Online ahead of print.

Children and young adults with spinal muscular atrophy treated with nusinersen

Damjan Osredkar¹, Markéta Jílková², Tita Butenko³, Tanja Loboda³, Tanja Golli⁴, Petra Fuchsová², Marie Rohlenová², Jana Haberlová²

Studie našeho a slovinského NM centra efektivity léčby Nusinersenem – soubor 50 SMA pacientů IF 2.5

scientific reports

OPEN

Echocardiographic signs of subclinical cardiac function impairment in Duchenne dystrophy gene carriers

Vladimír Kinc^{1,2,3}, Roman Panovský^{1,2}, Martin Peší^{1,2,6}, Jan Mácha^{2,3}, Lenka Juříková⁴, Jana Haberlová⁵ & Lucia Masárová^{1,2}

Studie kardiologických nálezů u žen přenašeček DMD/BMD- soubor 44 pacientů – IF 3.998

Centrum hereditárních ataxií



Úkoly:

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

NEUROGENETICKÁ ČÁST:
FRDA vyšetřeno 60 pacientů,
z toho pozitivních 6 pacientů
SCA vyšetřeno 96 pacientů,
z toho pozitivních 8 pacientů
1x SCA1, 3x - SCA2, 2x - SCA6,
1x - SCA8, 1x - SCA17

Friedreichova ataxie:

- vytvoření databáze jednotlivých testovaných účinných látek v terapii FRDA (biologická a genová terapie)
- jednání o vstupu do mezinárodního výzkumného konsorcia EFACTS v r. 2021
- iniciování založení pacientské organizace FRIEDA
- longitudinální sledování FRDA a SCA pacientů

Data Collection Instrument	General information	Patient Visit	14-10-2019 11:45 (#1)	02-01-2020 13:53 (#2)
General Information	☒			
Agreement	☒			
Disease	☒			
Genetics	☒			
Metabolic Examination / Enzymes	☒			
Physical Examination				
SARA				
Medications				
Biosamples				
Electrophysiology				
Imaging Methods				
MRI				
Delete all data on event:				
Archive of Biosamples - samples taken from the last visit				
	no sample	in the sample bank	discarded	
Isolated DNA (Full Blood)	☒	☒	☐	reset
Serum	☐	☐	☐	reset
Plasma	☐	☐	☐	reset
Urine	☐	☐	☐	reset
Liquor	☐	☐	☐	reset
Other	☐	☐	☐	reset
Isolated DNA Date	22-09-2020	Today	D-H-Y	
Biosamples Dates - Comments	Za hospitalizace			

Připraveny 2 publikace do recenzního řízení:

Cerebellum (IF 3,129) - Childhood Onset Spinocerebellar Ataxia (SCA 2) - Review of Known Cases with Clinical Case Report in the Czech Republic

Pediatrics (IF 5.359) - Atypical course of hereditary ataxia cases or concomitancy with cerebral palsy?

Neurokutánní poradna

Child's Nervous System (2020) 36:2707–2716
https://doi.org/10.1007/s00381-020-04569-8

ORIGINAL ARTICLE

Torcular dural sinus malformations: a grading system proposal

P. Liby¹ • V. Lomachinsky² • B. Petrak³ • M. Kyncl⁴ • U. R. Montarroyos² • M. Tichy¹

Received: 13 December 2019 / Accepted: 6 March 2020 / Published online: 20 March 2020
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2020

IF: 1,298

Poslední ze série článků o pacientech s **anomálií durálního sinu (t-DSM)**, zhodnotil klinickou závažnost pomocí nově vypracovaného grading systému (doc. Libý). Onemocnění je také možno zařadit mezi neurokutánní onemocnění – přesnější klinické zařazení této jednotky bude dalším cílem hodnocení námi sledované skupiny a meta-analýzy literárních údajů.

Kraus J, Petrák B, Glombová M.
Neurokutánní onemocnění. kapitola 22,
str. 747-798. Vyšlo v knize: Speciální
neurologie, sv.II, Kaňovský P, Bártková
A a kol.,. Editors, Olomouc, Univerzita
Palackého v Olomouci, 2020.
ISBN 978-80-244-5611-9

Rozsáhlá **kapitola ve Speciální neurologii sv.II.** Informací o neurokutánních chorobách je relativně málo a neurologický pohled na tuto problematiku v české literatuře chyběl. Kapitola by měla tuto informační mezeru vyplnit.

Plány na rok 2021:

- 1) Zhodnocení našeho souboru pacientů s Legius sy (13)
- 2) Zhodnocení významu hypersignálních ložisek v T2 obrazech na MRI mozku pro diagnostiku neurofibromatózy typ 1 (NF1) a Legius syndromu (LGSS)
- 3) Dokončení studie o rhabdomyomech srdce (45 pacientů za léta 2000-2020) a časně diagnostice tuberózní sklerózy (TSC)

Neuroimunologická skupina

Multiple Sclerosis and Related Disorders 46 (2020) 102467



Contents lists available at ScienceDirect

Multiple Sclerosis and Related Disorders

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



Original article

Paediatric onset of multiple sclerosis: Analysis of chemokine and cytokine levels in the context of the early clinical course

H. Nohejlová^{a,b}, J. Kayserová^c, V. Capek^d, T. Toman^a, P. Krsek^a, Z. Libá^{a,*}

IF 2.64



Liba et al. *BMC Neurology* (2020) 20:359
<https://doi.org/10.1186/s12883-020-01932-9>

BMC Neurology

Rozbor imunologických parametrů v mozkomíšním moku a krvi u pacientů se vzácným onemocněním mozku ve vztahu k imunoterapii a jejím vlivu na klinický stav. Multicentrická a multioborová spolupráce.

RESEARCH ARTICLE

Open Access

An immunotherapy effect analysis in Rasmussen encephalitis

IF 2.356



Zuzana Libá^{1,*}, Martina Vasková², Josef Zamecník³, Jana Kayserová^{4,5}, Hana Nohejlová^{1,6}, Matyas Ebel¹, Jan Sanda⁷, Gonzalo Alonso Ramos-Rivera⁸, Klara Brozová^{9,10}, Petr Liby¹¹, Michal Tichý¹¹ and Pavel Krsek¹

doi: 10.14735/amcsnn2020568

Cesk Slov Neurol N 2020; 83/116(Suppl 1): S68–S71

Specifika onemocnění ze širšího spektra neuromyelitis optica u dětí

Z. Libá

IF 0.39

Supplementum věnované neuromyelitis optica, vyžádaná přehledná práce.

Cíle projektu na rok 2021

- **Epileptologická skupina**
 - Mezioborový výzkum v rámci Epilepsy Research Centre Prague
 - Pokračování v mezinárodních projektech (EPISTOP, Need To Stop)
 - Studium faktorů ovlivňujících kvalitu života u dětí s epilepsií
- **Neurogenetická laboratoř KDN**
 - Vyšetření nových skupin pacientů s EE, dědičnou neuropatií, dědičnou spastickou paraparézou a časnou nesyndromovou hluchotou
 - Akreditace ČIA → úhrada rutinní diagnostiky od ZP → posílení výzkumu
- **Neuromuskulární skupina**
 - Mezinárodní výzkum patogeneze nervosvalových nemocí a vývoj nových léků
 - Výzkum nových biomarkerů tíže a efekty léčby NMD
- **Centrum hereditárních ataxií**
 - Multidisciplinární sledování pacientů s hereditární ataxií
 - Mezinárodní spolupráce v rámci ERN-RND, optimalizace diagnostiky
- **Neuroimunologická skupina**
 - Výzkum patogeneze vybraných autoimunit CNS u dětí
- **Poradna pro neurokutánní onemocnění**
 - Mezinárodní výzkum patogeneze epilepsie u tuberózní sklerózy
 - Studium a publikace souboru dětí s NF 1