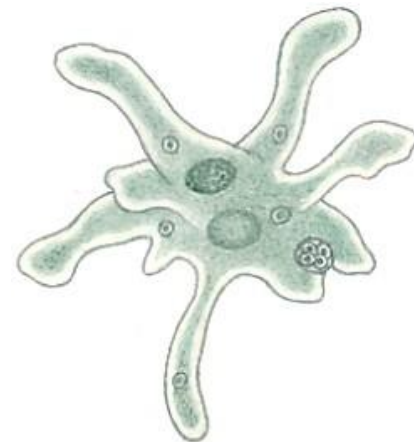




PRVOUK 29

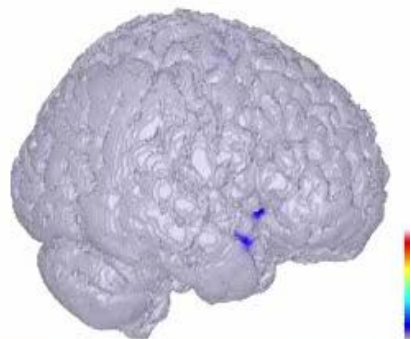


DĚTSKÁ a VÝVOJOVÁ NEUROLOGIE

Klinika dětské neurologie

Neurologická klinika

Ústav neurověd

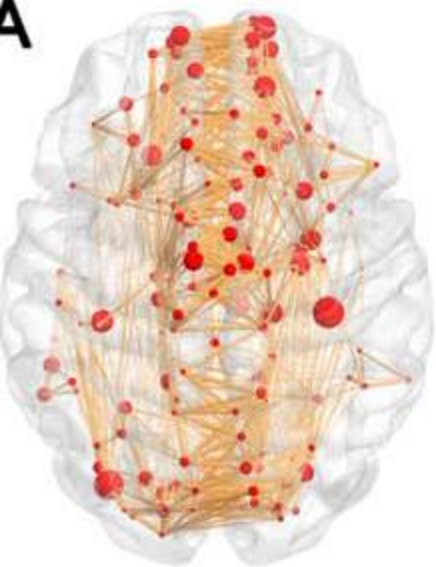


UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
2. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

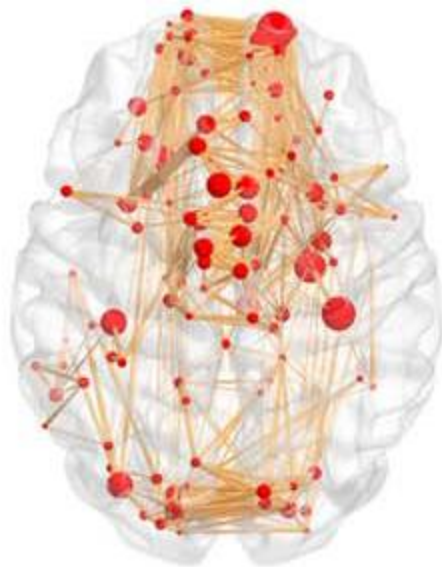


- **Diagnostika a léčba refrakterních epilepsií**
Komplexní analýza intrakraniálních dat (ISARG)
Predikce a profylaxe encefalopatie u dětí s TSC (EPISTOP)
NGS a celoexomové sekvenování (EUROEPINOMICS)
- **Hereditární neuromuskulární onemocnění**
CMT projekt (Centrum hereditárních neuropatií)
NMD projekt (EU Horizon 2020 - Vision DMD)
- **Neurovývojové poruchy a neurodegenerace**
Traktografické a EEG koreláty vývojové dysfázie u dětí
Časná diagnostika (nejen) kognitivních deficitů u demencí

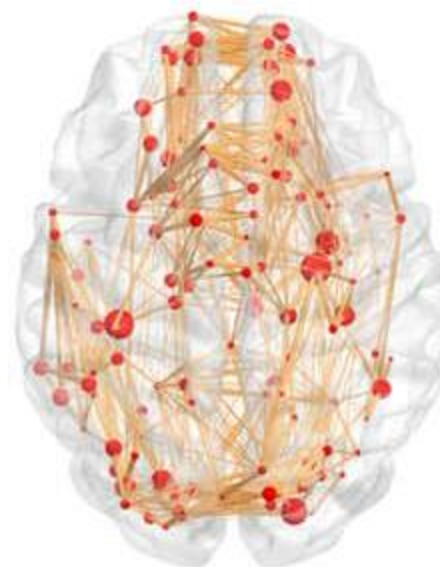
A



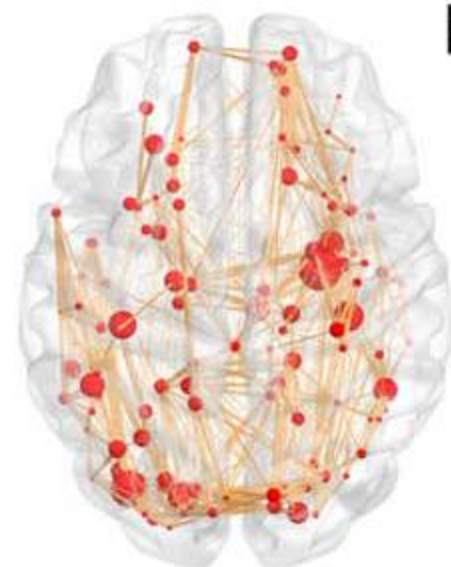
Age(yrs):9-20



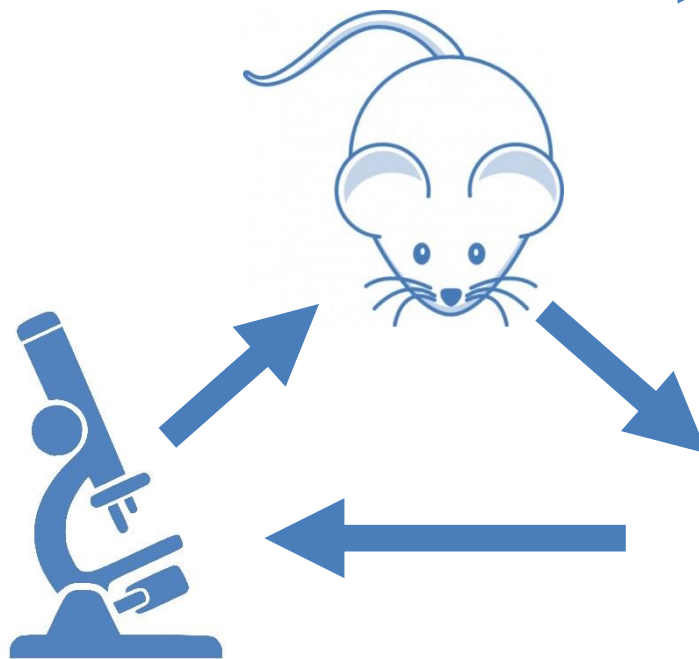
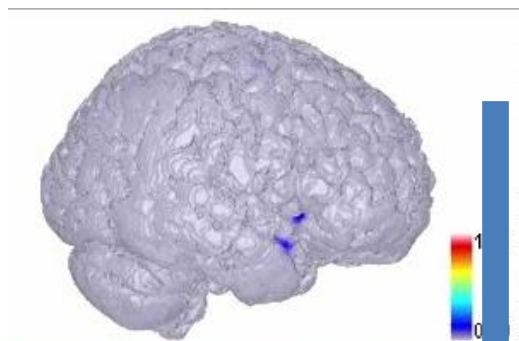
Age(yrs):30-40



Age(yrs):50-60



Age(yrs):70-85



Publikace s IF	počet	součet IF	průměrné IF
2012	52	175	3,4
2013	58	195	3,4
2014	64	195	3,1
2015	59	195	3,3
2016	22	87	3,9
Celkový součet	255	845	3,3

Brožková, Haberlová, Hort, Jahodová, Janča, Jiruška, Komárek, Kršek,
Kudr, Laczo, Laššuthová, Marusič, Mazanec, Seeman, Vargová

- **Diagnostika a léčba refrakterních epilepsií**
Komplexní analýza intrakraniálních dat (ISARG)
Predikce a profylaxe encefalopatie u dětí s TSC (EPISTOP)
NGS a celoexomové sekvenování (EUROEPINOMICS)
- **Hereditární neuromuskulární onemocnění**
CMT projekt (Centrum hereditárních neuropatií)
NMD projekt (EU Horizon 2020 - Vision DMD)
- **Neurovývojové poruchy a neurodegenerace**
Traktografické a EEG koreláty vývojové dysfázie u dětí
Časná diagnostika (nejen) kognitivních deficitů u demencí



Motol Epilepsy Center

Highest level epilepsy center approved by Ministry of Health

International EUREPA Accreditation

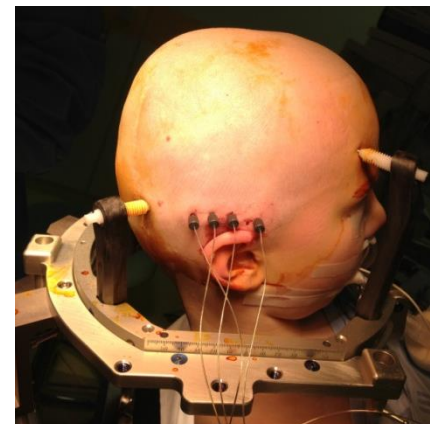
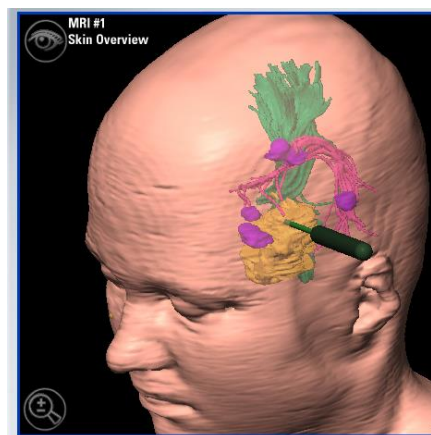
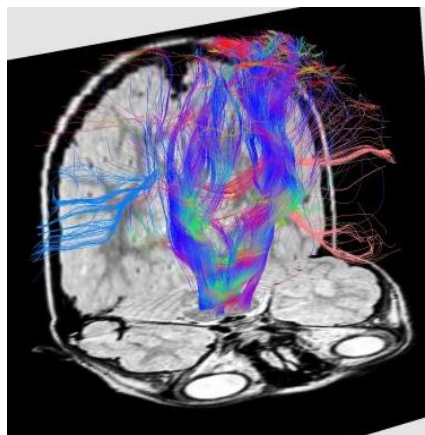
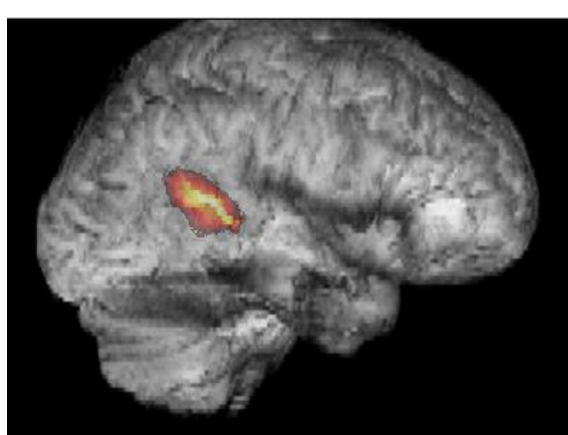
Pediatric and adult epilepsy surgery programs

All neuroimaging tests available (MRI, fMRI, DTI, SISCOM, PET, MRS)

High neurophysiological expertise (video/EEG, intraoperative ECoG and cortical mapping, subdural and SEEG electrodes, etc.)

All types of epilepsy surgery procedures available (incl. multilobar resections, hemispherotomy, awake craniotomy in both children and adults)

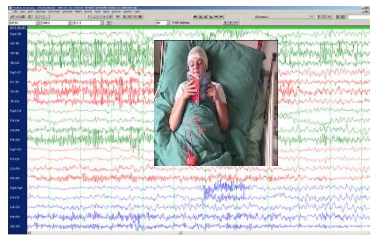
About 50 epilepsy surgeries annually



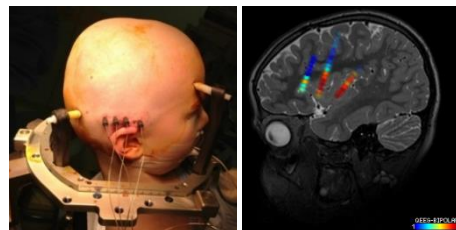


DIAGNOSTIKA FOKÁLNÍ EPILEPSIE

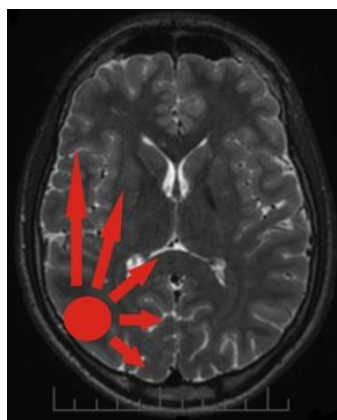
video/EEG



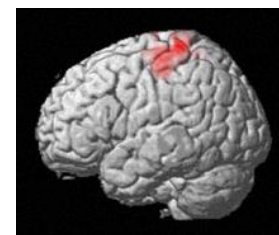
intrakraniální EEG



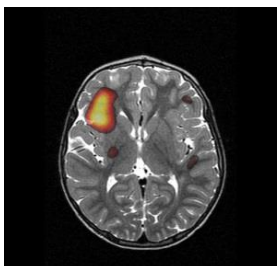
MR mozku



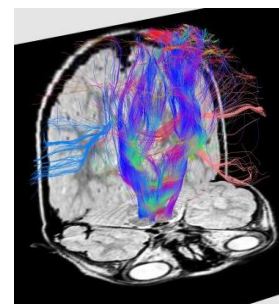
funkční MR



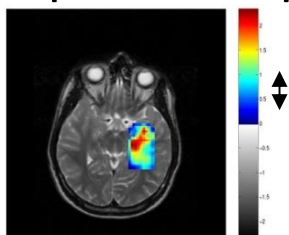
Iktální SPECT



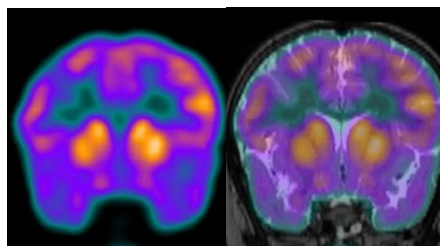
DTI



MR spektroskopie



FDG-PET



MR – Magnetická rezonance
SPECT – Jednofotonová emisní tomografie
PET – Pozitronová emisní tomografie
DTI – MR traktografie

... atd.

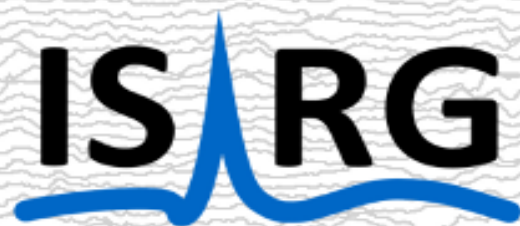
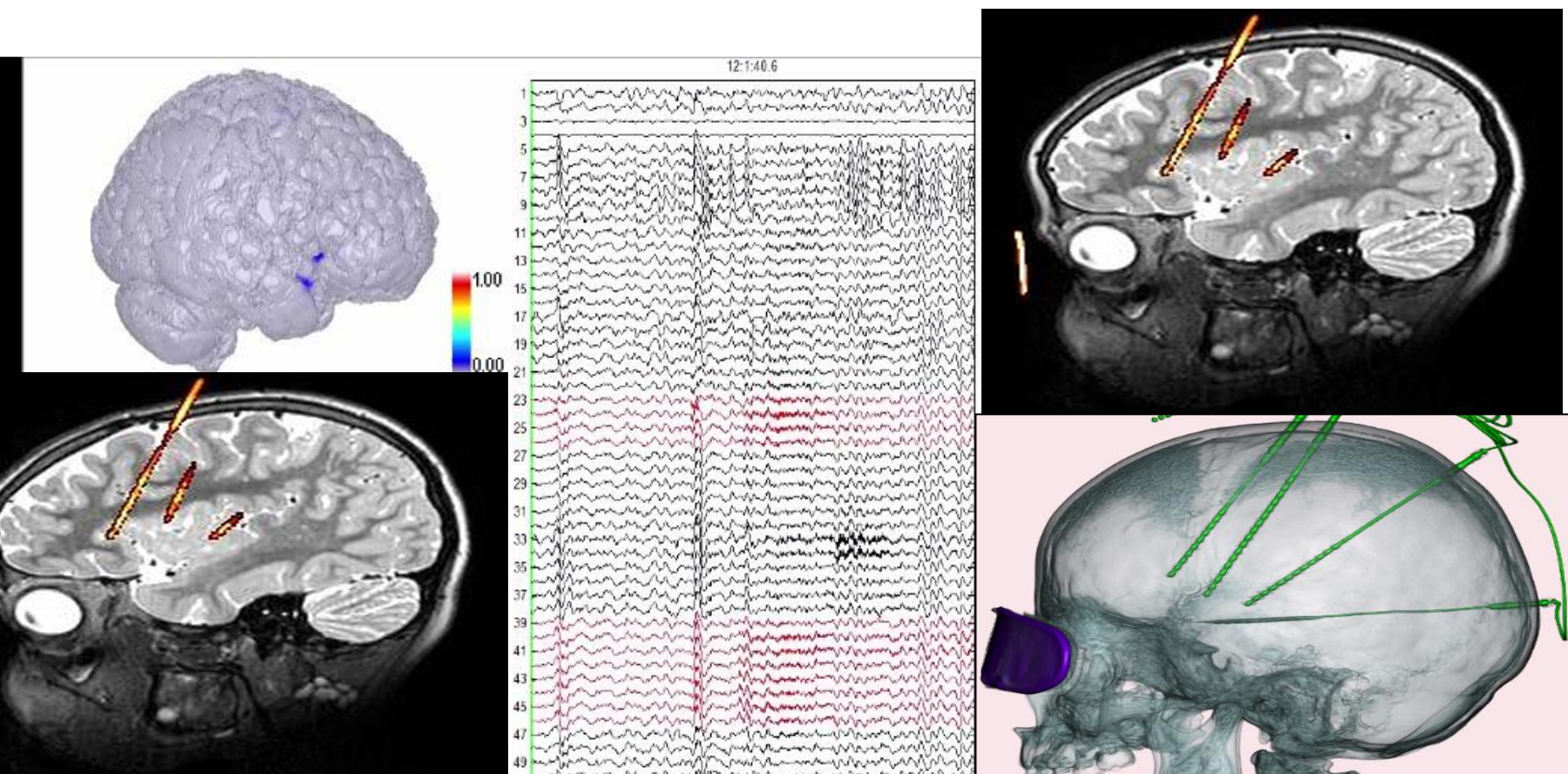
- **Epileptologický projekt matematické analýzy intrakraniálního EEG signálu ve spolupráci s Fakultou elektrotechnickou ČVUT a s Fyziologickým ústavem České akademie věd a Univerzitou ve Freiburgu.**
- **Cílem bylo vypracování algoritmů detekce a lokalizace iktální i interiktální epileptiformní EEG abnormality.**
- **V rámci programu PRVOUK byl standardizován detektor interiktálních epileptiformních výbojů (IED) a vytvořen analyzátor funkční organizace epileptogenní zóny**

Intracranial Signal Analysis Research Group



P. JIRUSKA

Analyzátor funkční organizace epileptogenní zóny



Intracranial Signal Analysis Research Group

Faculty of Electrical Engineering, Czech Technical University in Prague

Department of Neurology and Department of Paediatric Neurology

2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague,

University Hospital Motol, Prague

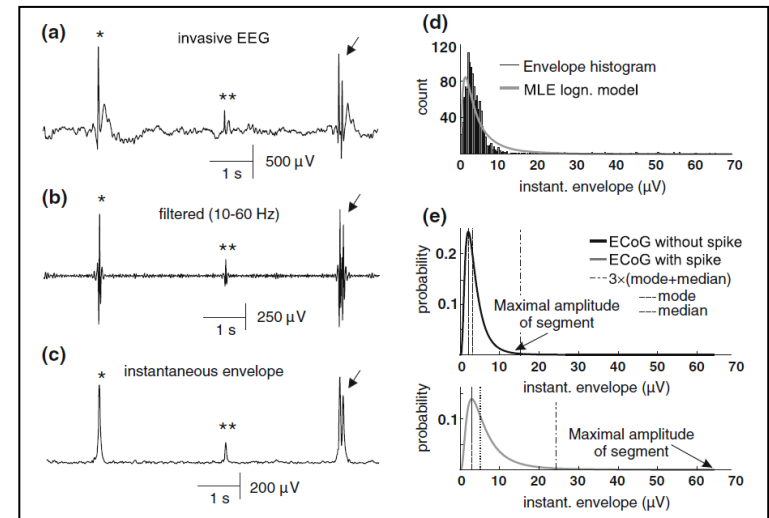


Detection of Interictal Epileptiform Discharges Using Signal Envelope Distribution Modelling: Application to Epileptic and Non-Epileptic Intracranial Recordings

Radek Janca • Petr Jezdik • Roman Cmejla • Martin Tomasek • Gregory A. Worrell •
Matt Stead • Joost Wagenaar • John G. R. Jefferys • Pavel Krsek •
Vladimir Komarek • Premysl Jiruska • Petr Marusic

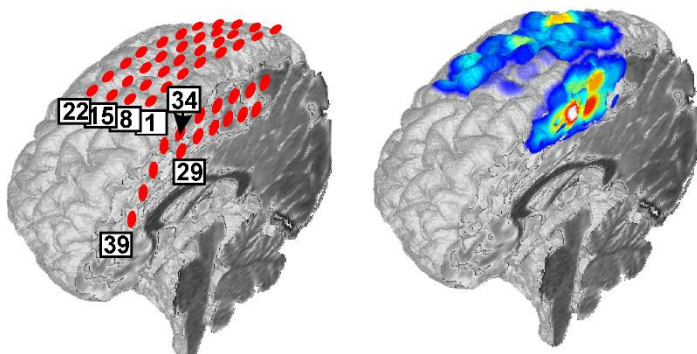
- Vyvinut **detektor interiktálních epileptiformních výbojů (IED)**
- **Vyšší citlivost i specificita** v porovnání s hodnocením experty

Brain Topogr. 2015 **IF 2.519**

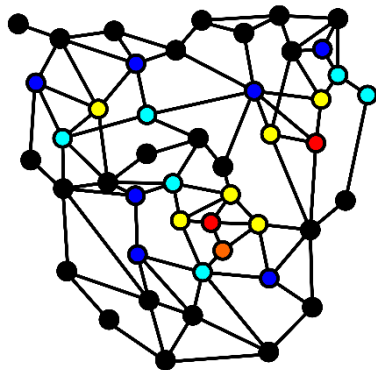


Pochopení organizace epileptogenní tkáně

Analýza epileptické aktivity z intracerebrálních elektrod



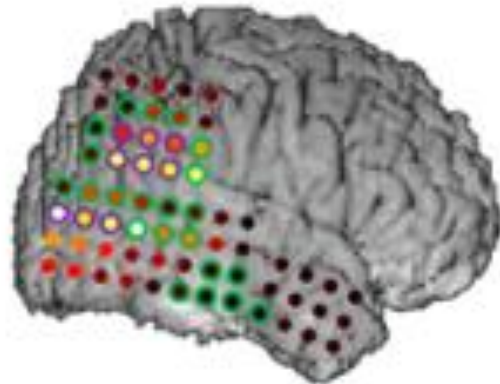
Grafická reprezentace epileptických neuronálních sítí



- Vývoj nových algoritmů analýzy signálů a obrazů (*Janca et al., BTOP, 2014, IF 3,727; Cho et al., Epilepsia, 2014, IF 4,571; Janca et al., submitted*)
- Zvýšení informační výtěžnosti diagnostických metod
- Pochopení funkční dynamiky a organizace epileptogenních sítí (*Jiruska et al., Int Rev Neurobiol, 2014, IF 1,921*)

Nové biomarkery epileptogenní tkáně – vysokofrekvenční oscilace (VFO)

Detekce VFO v intrakraniálních záznamech



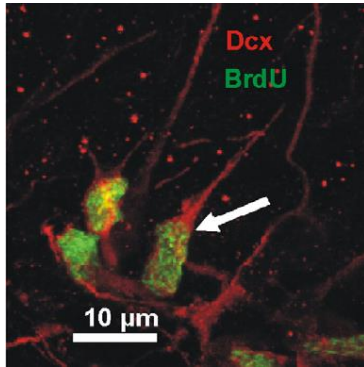
0 četnost HFO/10 min. 45

- Objasnění neuronálních mechanismů vzniku patologických VFO (*Ferecsko et al., Brain Struct Funct, 2014, IF 5,618; Morris et al. submitted*)
- Vývoj nových algoritmů detekce VFO v intracerebrálních záznamech (*Havel et al., IEEE Memea,, 2012, Balach et al., IEEE Memea, 2014*)
- Využití VFO v personalizovaném plánování resekce a ke zvýšení úspěšnosti chirurgické léčby epilepsie (*Cho et al., Epilepsia, 2014, IF 4,571*)

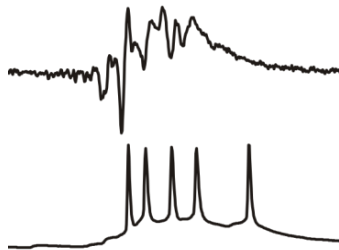
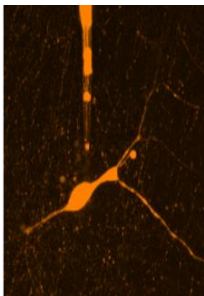
Mechanismy vzniku epilepsie a záchvatů

Experimentální přístup

Nově vznikající neurony v epileptickém mozku



Aktivita interneuronu v průběhu epileptické aktivity

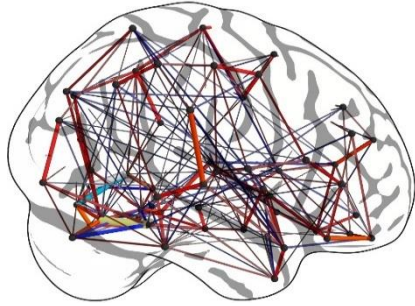


- Popis strukturálních a funkčních změn v synaptické aktivitě neuronů v epileptické tkáni (*Ferecsko, Jiruska et al., Brain Struct Funct, 2014, IF 5,618*)
- Úloha neurogeneze v patogenezi epilepsie (*Jiruska et al., Neurobiol Dis, 2013, IF 5,403*)
- Úloha interneuronů v patogenezi epilepsie a záchvatů (*Jiruska et al. J Physiol, 2012, IF 4.881;*)

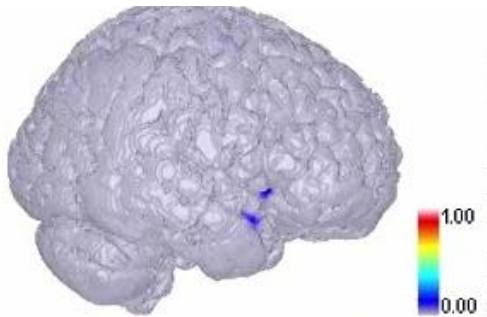
Mechanismy vzniku epilepsie a záchvatů

Klinické práce

Konektivita – struktura zapojení mozku



Dynamika změny v konektivitě na počátku záchvatu



- Konektivita - moderní přístupy k pochopení funkce mozku (*Jiruska et al., Int Rev Neurobiol, 2014, IF 1,921*)
- Vývoj postupů určování konektivity (*Runge et al., Nat Comm, 2015, IF 11,47*)
- Snížení konektivity v oblastech aktivně generující záchvatovou aktivitu

Figure 3 Duration of epilepsy and Full Scale IQ

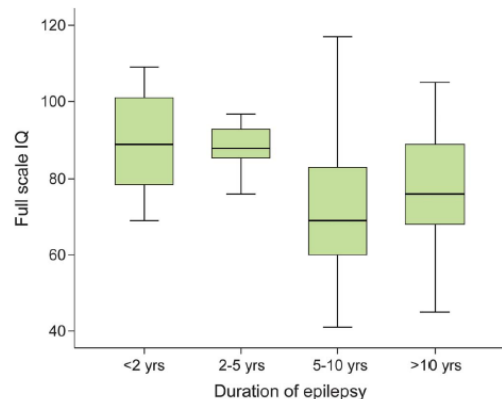
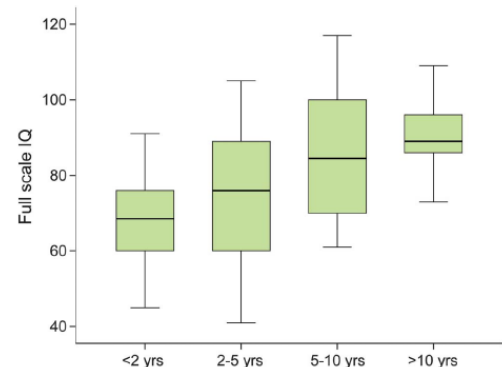


Figure 2 Age at seizure onset and Full Scale IQ



Brandon Korman, PsyD
Pavel Krsek, MD, PhD
Michael Duchowny, MD
Bruno Maton, MD
Esperanza Pacheco-Jacome, MD
Gustavo Rey, PhD

Correspondence to
Dr. Korman:
bkorman@mch.com

Early seizure onset and dysplastic lesion extent independently disrupt cognitive networks

Neurology. 2013;81(8):745-751. **IF=8,4**

ABSTRACT

Objective: To determine the most important factors influencing neuropsychological performance in children with intractable epilepsy due to focal cortical dysplasia and the nature of the interaction among significant variables.

Methods: Surgical patients with histologically verified focal cortical dysplasia were retrospectively evaluated to determine the impact of histopathology, extent of lobar involvement, hemispheric laterality, age at onset, and duration of epilepsy on cognitive functioning. A composite neuropsychological variable was obtained by transforming data from 5 major cognitive domains using principal components analysis. Multiple regression was used to examine the unique contributions of predictor variables on composite cognition and Full Scale IQ. Data were qualitatively evaluated for nonstatistical trends.

Results: Poor cognitive outcomes were associated with early age at onset of epilepsy (AOE) and widespread dysplastic involvement. Extent of dysplasia and AOE together accounted for 35% of Full Scale IQ variance, and 21% of composite cognitive performance. Each factor contributed independently to cognitive dysfunction.

Conclusions: Early AOE disrupts critical periods of development and leads to poor cognitive outcome, but children with multilobar dysplasia are likely to have diminished cognitive skills regardless of AOE. Later AOE is not expected to mitigate deficits because of widespread pathology, nor would a localized lesion be likely to mollify the developmental deficits resulting from early AOE. *Neurology*® 2013;81:745-751

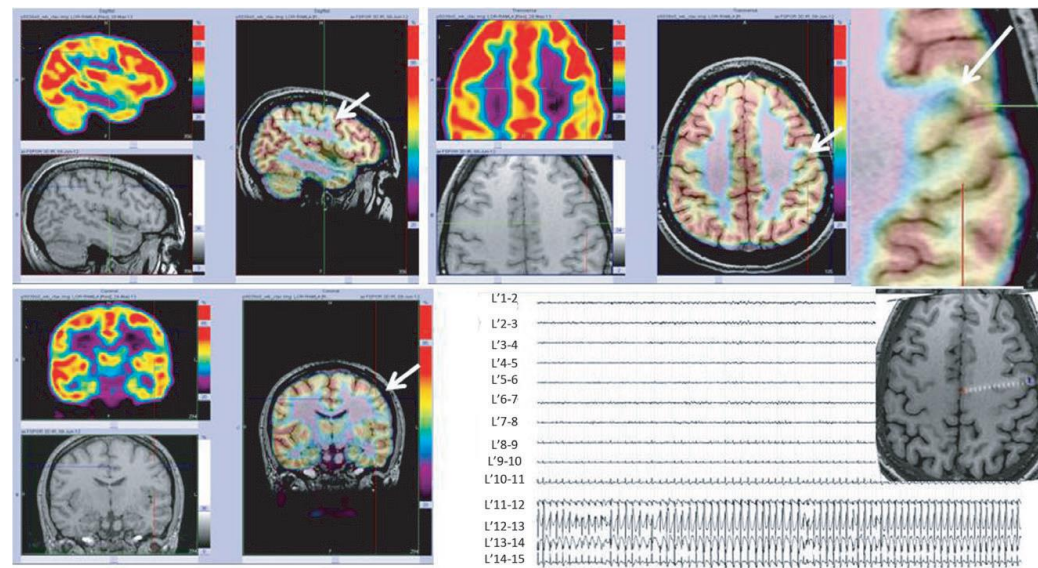
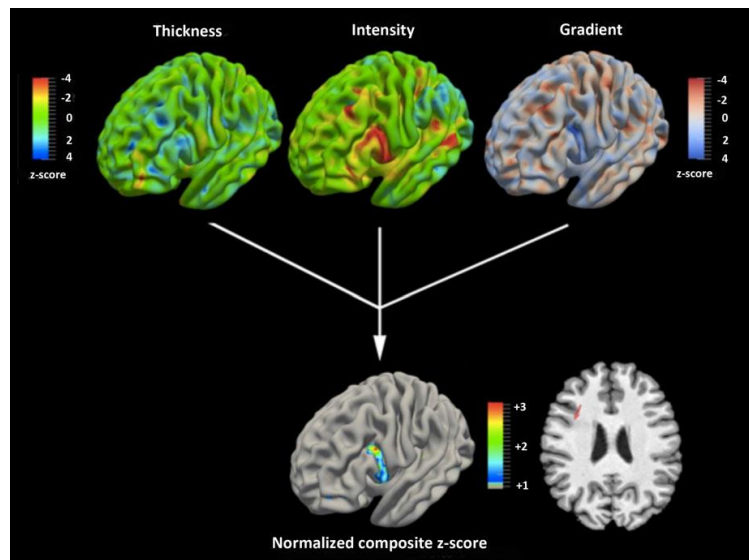
- Studie zkoumající **prediktory kognitivní dysfunkce** u dětí s **kortikální dysplázií**
 - Analýza početného souboru pacientů z Miami Children's Hospital, Florida
 - Jako dvě hlavní nezávislé příčiny mentálních deficitů jsme určili **časný začátek záchvatů** a **rozsah strukturální léze mozku**

Diagnostic methods and treatment options for focal cortical dysplasia

²Renzo Guerrini, ³Michael Duchowny, ⁴Prasanna Jayakar, ⁵Pavel Krsek, ^{6,7}Philippe Kahane,
⁸Laura Tassi, ¹Federico Melani, ⁹Tilman Polster, ¹⁰Véronique M. Andre, ¹¹Carlos Cepeda,
¹²Darcy A. Krueger, ^{13,14}J. Helen Cross, ¹⁵Roberto Spreafico, ¹⁶Mirco Cosottini,
¹⁷Jean Gotman, ¹⁸Francine Chassoux, ^{19,20}Philippe Ryvlin, ^{21,22,23,24}Fabrice Bartolomei,
²⁵Andrea Bernasconi, ²⁶Hermann Stefan, ²⁷Ian Miller, ²⁸Bertrand Devaux, ²⁹Imad Najm,
³⁰Flavio Giordano, ³¹Kristl Vonck, ¹Carmen Barba, and ³²Ingmar Blumcke

Epilepsia, 56(11):1669–1686, 2015
doi: 10.1111/epi.13200

IF 4.584



NEUROSYSTEMS

The extracellular matrix and diffusion barriers in focal cortical dysplasias

Eur. J. Neurosci. 2012; 36(1): 2017–2024. IF

3.631

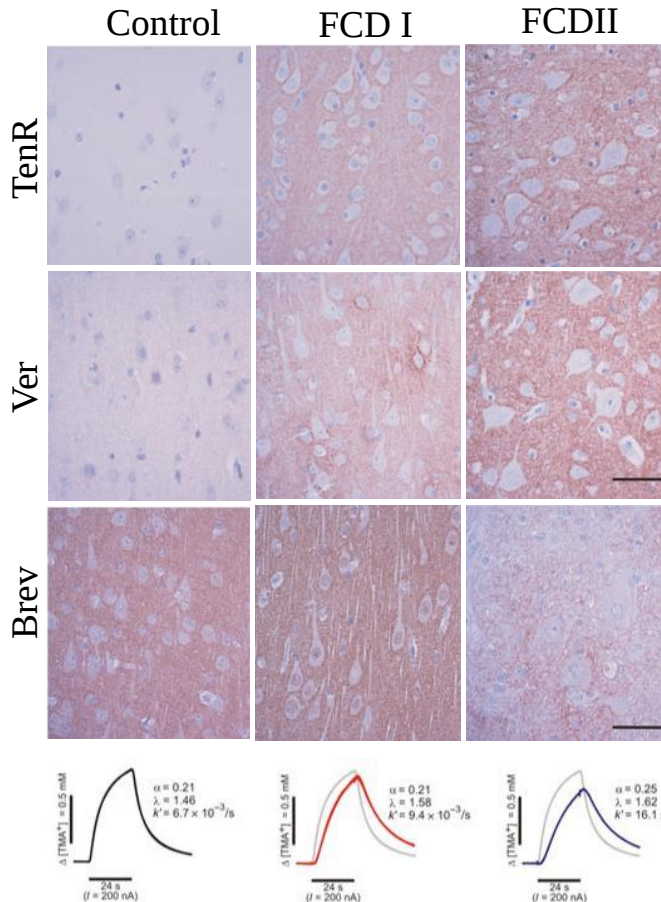
Josef Zamecnik,¹ Ales Homola,^{2,3} Michal Cicanic,^{2,3} Klara Kuncova,¹ Petr Marusic,⁴ Pavel Krsek,⁵ Eva Sykova^{2,3} and Lydia Vargova^{2,3}¹Department of Pathology and Molecular Medicine, 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague and University Hospital Motol, V Uvalu 84, 150 06 Prague, Czech Republic²Department of Neuroscience and Center for Cell Therapy and Tissue Repair, 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic³Department of Neuroscience, Institute of Experimental Medicine, AS CR, Prague, Czech Republic⁴Department of Neurology, 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague and University Hospital Motol, Prague, Czech Republic⁵Department of Pediatric Neurology, 2nd Faculty of Medicine, Charles University in Prague and University Hospital Motol, Czech Republic

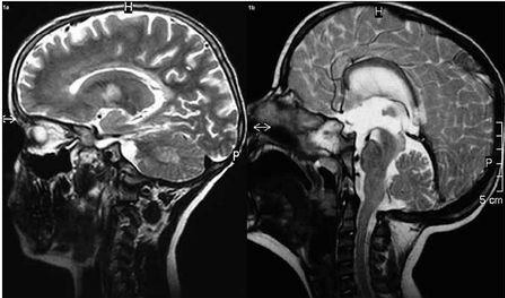
Keywords: epilepsy, extracellular space, extrasynaptic transmission, tenascin, tortuosity

Abstract

Focal cortical dysplasias (FCDs) of the brain are recognized as a frequent cause of intractable epilepsy. To contribute to the current understanding of the mechanisms of epileptogenesis in FCD, our study provides evidence that not only cellular alterations and synaptic transmission, but also changed diffusion properties of the extracellular space (ECS), induced by modified extracellular matrix (ECM) composition and astrogliosis, might be involved in the generation or spread of seizures in FCD. The composition of the ECM in FCD and non-malformed cortex (in 163 samples from 62 patients) was analyzed immunohistochemically and correlated with the corresponding ECS diffusion parameter values determined with the real-time iontophoretic method in freshly resected cortex (i.e. the ECS volume fraction and the geometrical factor tortuosity, describing the hindrances to diffusion in the ECS). The ECS in FCD was shown to differ from that in non-malformed cortex, mainly by the increased accumulation of certain ECM molecules (tenascin R, tenascin C, and versican) or by their reduced expression (brevican), and by the presence of an increased number of astrocytic processes. The consequent increase of ECS diffusion barriers observed in both FCD type I and II (and, at the same time, the enlargement of the ECS volume in FCD type II) may alter the diffusion of neuroactive substances through the ECS, which mediates one of the important modes of intercellular communication in the brain – extrasynaptic volume transmission. Thus, the changed ECM composition and altered ECS diffusion properties might represent additional factors contributing to epileptogenicity in FCD.

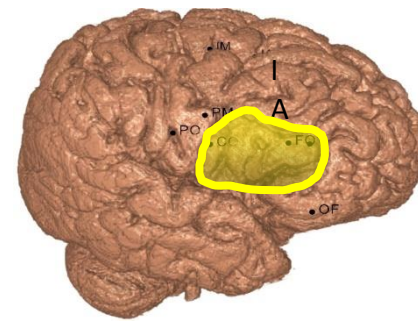
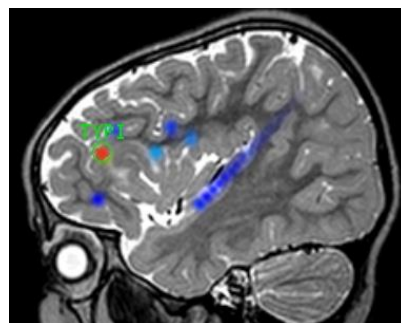
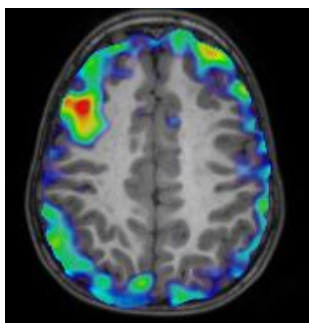
- Studie zkoumající vliv **změn v expresi extracelulární matrix (ECM)** na **difúzní bariéry u fokálních kortikálních dysplázií**
 - Analýza operačních vzorků pacientů s farmakorezistentní epilepsií
 - **Pomalejší difúze** v extracelulárním prostoru **FCD tkáně** je spojena **se změnami exprese ECM a gliotickou přestavbou astrocytů**
 -
 - Difúzní bariéry mohou představovat přídatný faktor, který přispívá k epileptogenicitě u FCD.



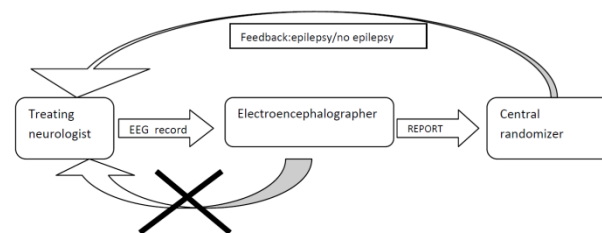
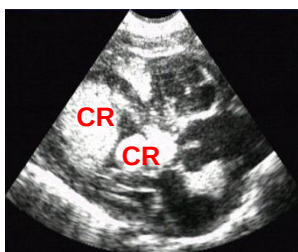
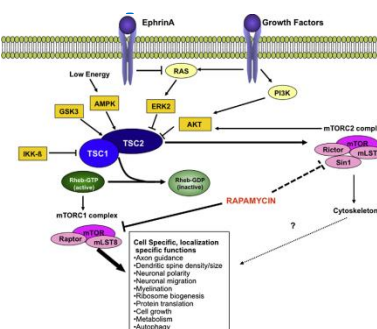


Tuberózní skleróza

- Detekce epileptogenní léze a epileptochirurgie



- Léčba obrovskobuněčných astrocytomů (S mTOR inhibitory
- PRESYMPTOMATICKÁ léčba epilepsie u dětí se srdečními rhabdomyomy



Distinctive MRI features of the epileptogenic zone in children with tuberous sclerosis

A. Jahodova^a, P. Krsek^a, M. Kyncl^{b,1}, P. Jezdik^{c,2}, M. Kudr^a, V. Komarek^a,
P. Jayakar^d, I. Miller^d, T. Resnick^{d,e}, M. Duchowny^{d,e,*}

^a Department of Pediatric Neurology, Charles University, Second Medical School, Motol University Hospital, V Uvalu 84, Prague 5 150 06, Czech Republic

^b Department of Radiology, Charles University, Second Medical School, Motol University Hospital, V Uvalu 84, Prague 5 150 06, Czech Republic

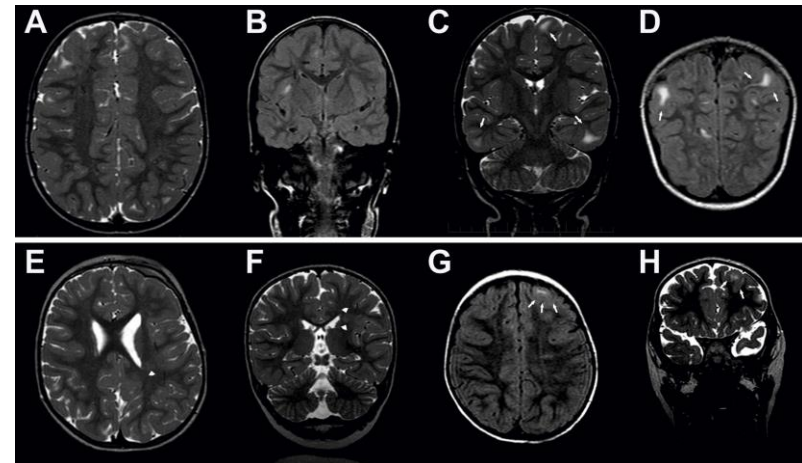
^c Department of Measurement, Faculty of Electric, Czech Technical University Prague, Technická 2, CZ 166 27 Prague 6, Czech Republic

^d Department of Neurology and Comprehensive Epilepsy Program, Brain Institute, Miami Children's Hospital, 3200 S.W. 60th Court, Miami, FL, United States

^e Department of Neurology, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, FL, United States

- Mezinárodní studie zaměřená na **diagnostiku a chirurgickou léčbu dětí s tuberózní sklerózou a epilepsií**
 - Zhodnotili jsme **možnost detekce epileptogenní zóny u TSC výhradně na základě MR nálezu**
 - Zjištěna **vysoká sensitivita a specifita** námi navrženého postupu
 - Studie významným způsobem **předoperační diagnostiku** s nevladatelnou epilepsií

Eur J Radiol. 2014 Apr;83(4):703-9
IF 2,160



Objasňování genetických příčin dětských těžkých epilepsií a epileptických encefalopatií pomocí masivně paralelního sekvenování panelu genů

Laššuthová, P. , Šafka Brožková, D. , Štěrbová, K.,
Vlčková, M ., Krůtová, M. , Neupauerová, J.. a Seeman, P.

Pacienti a metody

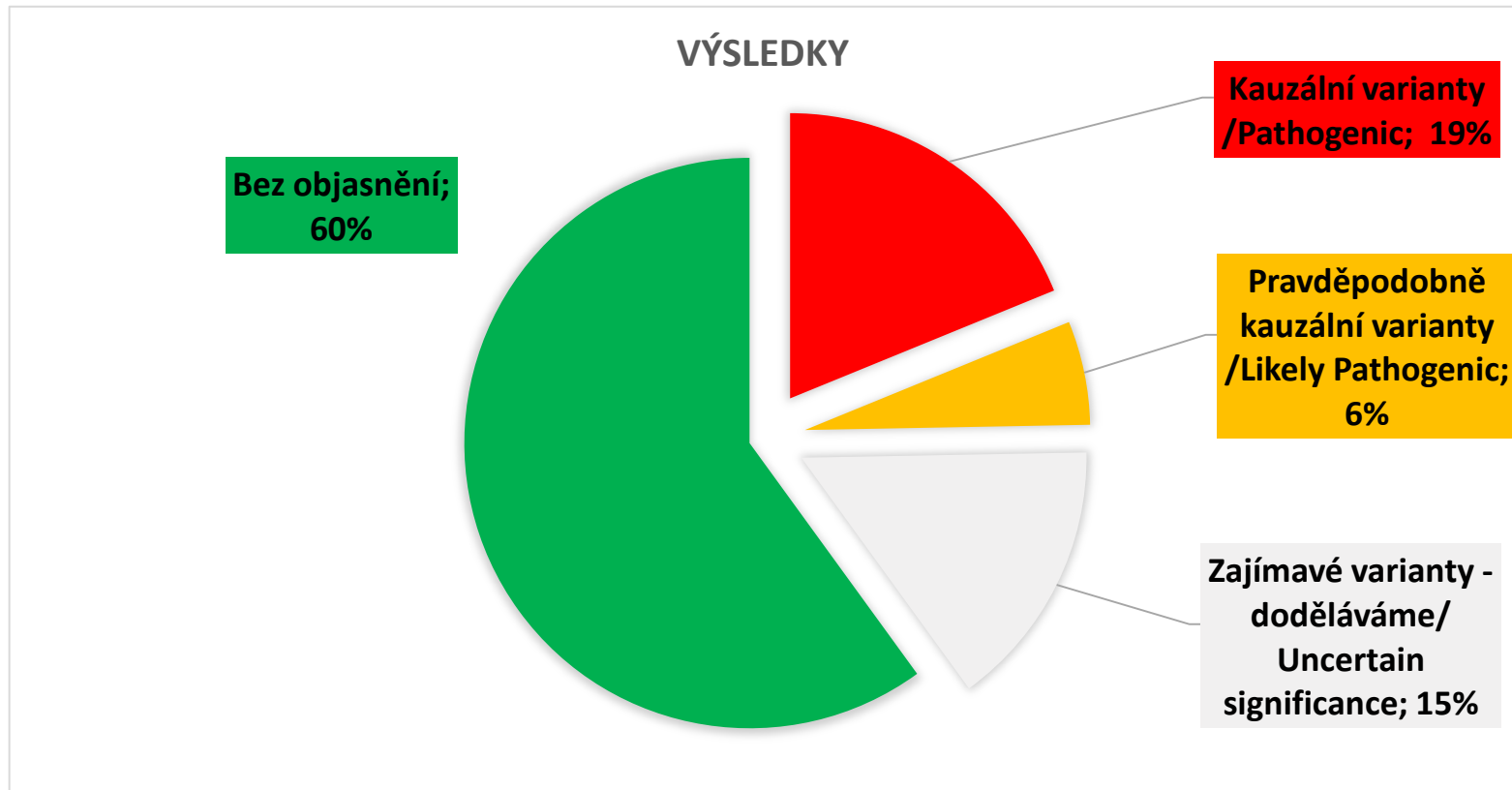
- Vyšetřeno **85** pacientů
- Kritériem pro zařazení do studie je **rozvoj epilepsie, negativní MRI nález na mozku a dostupnost DNA od obou rodičů** pro segregační analýzu;
- Masivně paralelní sekvenování kódujících exonů **112 známých genů spojených s epilepsií** metodou HaloPlex – panel genů.

Výsledky 1

U 16ti pacientů z 85 byly nalezeny patogenní kauzální varianty (objasnění= 19%)

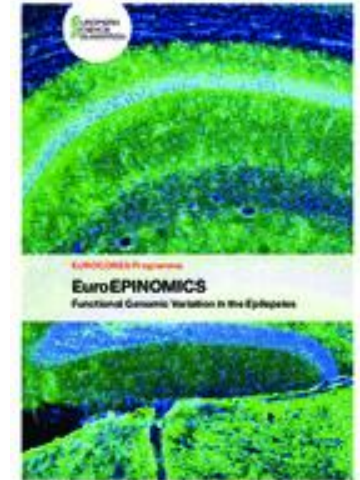
U 5ti pacientů byly nalezeny varianty velmi pravděpodobně kauzální (6%)

U 13ti pacientů jsou nalezeny zajímavé varianty, ale doděláváme (zj. segregační studie - 15%)



De novo mutations in *HCN1* cause early infantile epileptic encephalopathy

EuroEPINOMICS RES Consortium: Rudi Balling²⁶, Nina Barisic²⁷, Stéphanie Baulac¹⁻³, Hande S Caglayan²⁸, Dana C Craiu^{29,30}, Peter De Jonghe^{18,19}, Christel Depienne^{1,3,17}, Padhraig Gormley²⁰, Renzo Guerrini³¹, Ingo Helbig²³, Helle Hjalgrim³², Dorota Hoffman-Zacharska³³, Johanna Jähn²³, Karl Martin Klein³⁴, Bobby P C Koeleman⁷, Vladimir Komarek³⁵, Roland Krause²⁶, Eric LeGuern¹⁻⁴, Anna-Elina Lehesjoki^{21,22}, Johannes R Lemke³⁶, Holger Lerche³⁷, Carla Marini³¹, Patrick May²⁶, Rikke S Møller³², Hiltrud Muhle²³, Aarno Palotie^{20,38}, Deb Pal³⁹, Felix Rosenow³⁴, Kaja Selmer^{40,41}, José M Serratosa⁴², Sanjay Sisodiya⁴³, Ulrich Stephani²³, Katalin Sterbova³⁵, Pasquale Striano⁶, Arvid Suls^{18,19}, Tiina Talvik^{44,45}, Sarah von Spiczak²³, Yvonne Weber³⁷, Sarah Weckhuysen^{18,19} & Federico Zara¹⁵

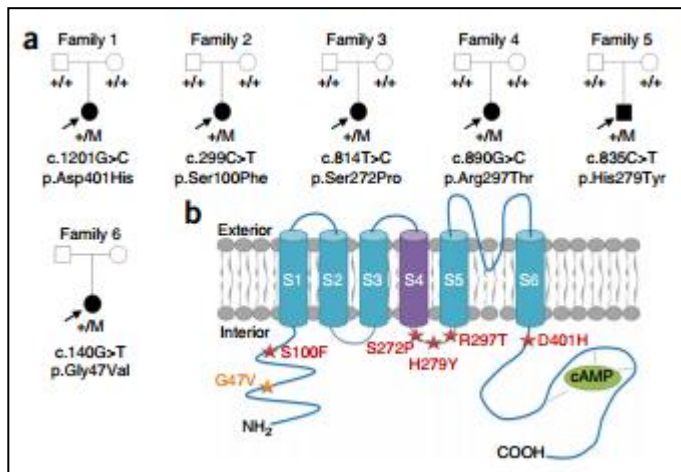


Nat Genet.
2015
Apr;47(4):393-9
IF 29.352

- Celoexomové sekvenování početného souboru **dětí s epileptickou encefalopatií**

– Vynikl soubor pacientů s mutací v *HCN1* genu

– Pacienti mají jednotný klinický obraz připomínající syndrom Dravetové



- **Diagnostika a léčba refrakterních epilepsií**
Komplexní analýza intrakraniálních dat (ISARG)
Predikce a profylaxe encefalopatie u dětí s TSC (EPISTOP)
NGS a celoexomové sekvenování (EUROEPINOMICS)
- **Hereditární neuromuskulární onemocnění**
CMT projekt (Centrum hereditárních neuropatií)
NMD projekt (EU Horizon 2020 - Vision DMD)
- **Neurovývojové poruchy a neurodegenerace**
Traktografické a EEG koreláty vývojové dysfázie u dětí
Časná diagnostika (nejen) kognitivních deficitů u demencí

Neuromuskulární program Diagnostika - léčba - výzkum 2012-2016

Centrum dědičných neuropatií

DNA laboratoř Kliniky dětské neurologie 2. LFUK

Profesor MUDr. Pavel Seeman, PhD

Diagnostika

Díky novým znalostem, možnostem zobrazovacích metod a metod genetiky (zejména sekvenování nové generace – nově dostupný panel pro neuromuskulární nemoci kde 230 genů, vyšetření exomu).



Změna diagnostického algoritmu – př. svalová biopsie u myopatií spíše výjimečně.



Zvýšení objasněnosti příčiny vrozených nervosvalových nemocí z 30% na 90%.

Léčba

Zlepšením diagnostiky umožňuje specifickou léčbu dle typu mutace

(prevence rizik, komplikací, možnost genově specifické léčby – od r.2014 v ČR od roku 2016 nově dostupný **lék Translarna** pro některé DMD pacienty).

**Léčba u chronických nervosvalových nemocí je multidisciplinární
vznik Neuromuskulárního centra pro dětské pacienty ve FN Motol**

(garantem Neurologická společnost JEP).

Péče v centru zásadně zlepšuje kvalitu života i prodlužuje věk dožití.

Výzkum

2016-2019	AZV ČR, 16-30206A	Genomic and RNA massive parallel sequenation as a pathogenic tool in rare hereditary peripheral neuropathies
2015-2018	EU grant VISION DMD Horizont 2020	VISION-DMD - An Innovative Steroid-like Intervention on Duchenne Muscular Dystrophy
2013-2017	EU grant COST MYO MRI BM 1304	Applications of MR imaging and spectroscopy techniques in neuromuscular disease
2013-2015	IGA MZČR, NT14348	Genomic sequenation as a effective diagnostic tool in rare and new type of hereditary peripheral neuropathies
2011-2014	AFM grant	Validation of prognostic and disease biomarkers for Charcot-Marie-Tooth 1
2010-2013	IGA MZČR, NT11521	Autosomal recessive type of hereditary peripheral neuropathy CMT4C - gene analysis and phenotype corelation as a effective diagnsotic tool



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

Neuromuscular Disorders 24 (2014) 1003–1017

www.elsevier.com/locate/nmd



Selected items from the Charcot-Marie-Tooth (CMT) Neuropathy Score and secondary clinical outcome measures serve as sensitive clinical markers of disease severity in CMT1A patients

Manoj Mannil^{a,1}, Alessandra Solari^{b,1}, Andreas Leha^{c,1}, Ana L. Pelayo-Negro^d, José Berciano^d, Beate Schlotter-Weigel^e, Maggie C. Walter^e, Bernd Rautenstrauss^f, Tuuli J. Schnizer^g, Angelo Schenone^g, Pavel Seeman^h, Chandini Kadianⁱ, Olivia Schreiber^e, Natalia G. Angarita^e, Gian Maria Fabrizi^j, Franco Gemignani^k, Luca Padua^l, Lucio Santoro^m, Aldo Quattroneⁿ, Giuseppe Vita^o, Daniela Calabrese^p, CMT-TRIAAL/CMT-TRAUK Group^q, Peter Young^r, Matilde Laurà^s, Jana Haberlová^h, Radim Mazanec^h, Walter Paulus^a, Tim Beissbarth^c, Michael E. Shy^u, Mary M. Reilly^s, Davide Pareyson^{p,*,1}, Michael W. Sereda^{a,1,*,1}

Pediatric Neurology 50 (2014) 591–594

Contents lists available at ScienceDirect



ELSEVIER

Pediatric Neurology

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



Original Article

Health-Related Quality of Life in Children and Adolescents With Spinal Muscular Atrophy in the Czech Republic

Helena Kocova MSc^{a,*}, Olga Dvorackova MSc^a, Petr Vondracek MD, PhD^b, Jana Haberlova MD, PhD^c

^a Faculty of Health and Social Studies, University of South Bohemia, Ceske Budejovice, Czech Republic

^b Medical Faculty, Masaryk University, Brno, Czech Republic

^c Department of Child Neurology, 2nd School of Medicine of Charles University and Faculty Hospital, Praha 5, Czech Republic



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

Neuromuscular Disorders 24 (2014) 990–992

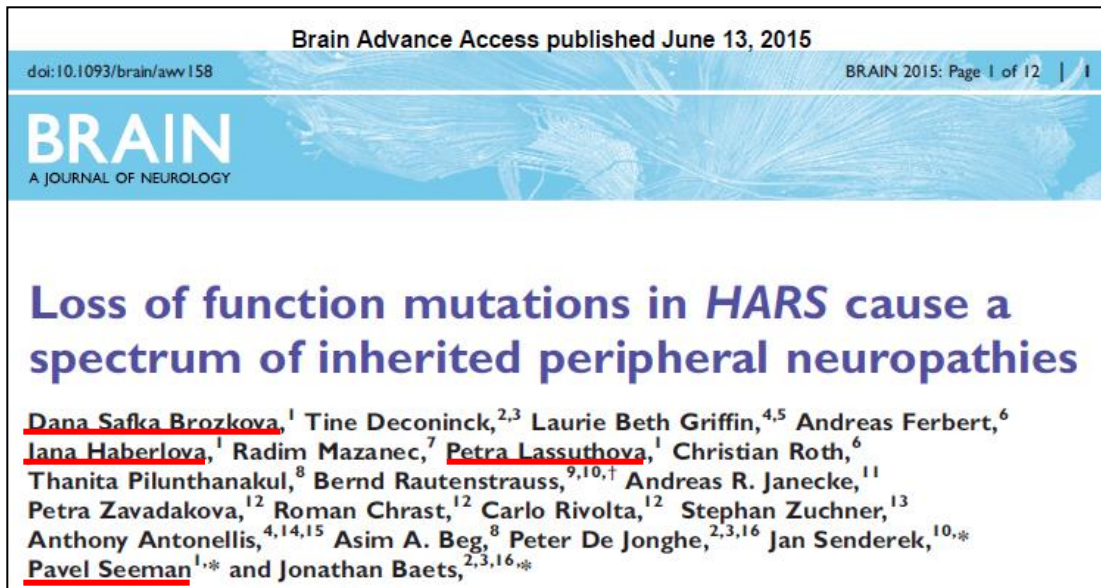
www.elsevier.com/locate/nmd



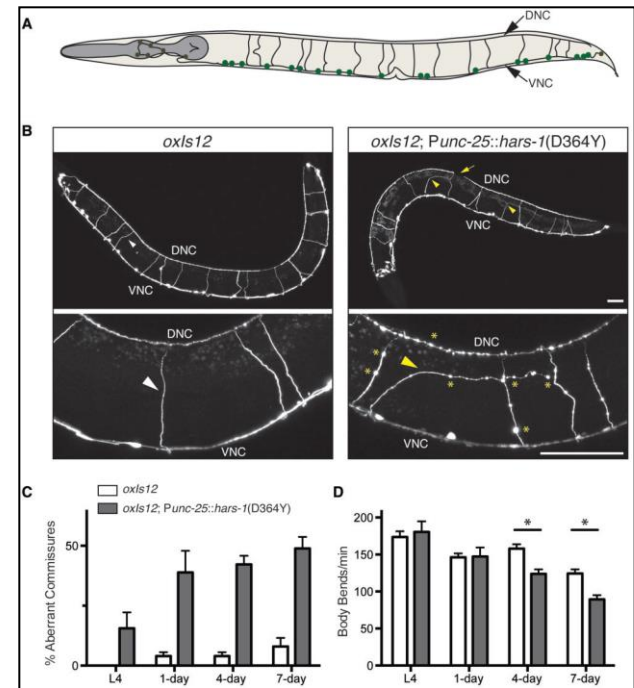
Case report

Psycho-organic symptoms as early manifestation of adult onset *POMT1*-related limb girdle muscular dystrophy

J. Haberlova^{a,1}, Z. Mitrović^{b,1}, K. Žarković^{c,k}, D. Lovrić^d, V. Barić^e, L. Berlengi^f, K. Bilić^g, K. Fumić^g, K. Kranz^a, A. Huebner^h, M. von der Hagenⁱ, R. Barresi^a, K. Bushby^a, V. Straub^a, I. Barić^{j,k}, H. Lochmüller^{a,*}



IF 9.196



- Prestižní mezinárodní studie s naší významnou spoluúčastí
 - Mutace v histidyl-tRNA synthetáze (*HARS*) působí široké **spektrum hereditárních neuropatií**
 - Odhaleny 4 dosud nepopsané heterozygotní mutace
 - **Patogeneze ověřena na modelu** *Caenorhabditis elegans*

DNA diagnostika IPN v ČR

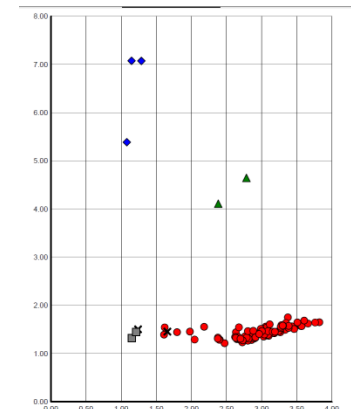
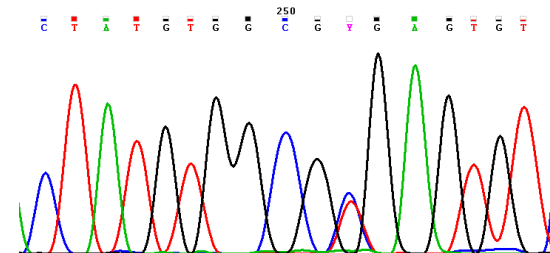
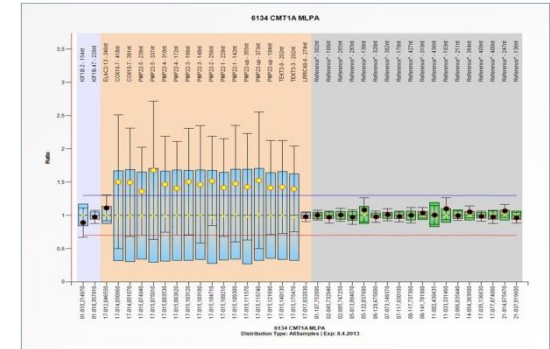
Nejčastější příčina CMT – **CMT1A**
duplikace/HNPP delete – MLPA.

Sekvenování nejčastějších genů – *GJB1*,
MPZ, *MFN2*, *PMP22*.

Vyšetření nejčastější mutace v genech
HINT1, *SH3TC2*, *NDRG1*, *HK1*.

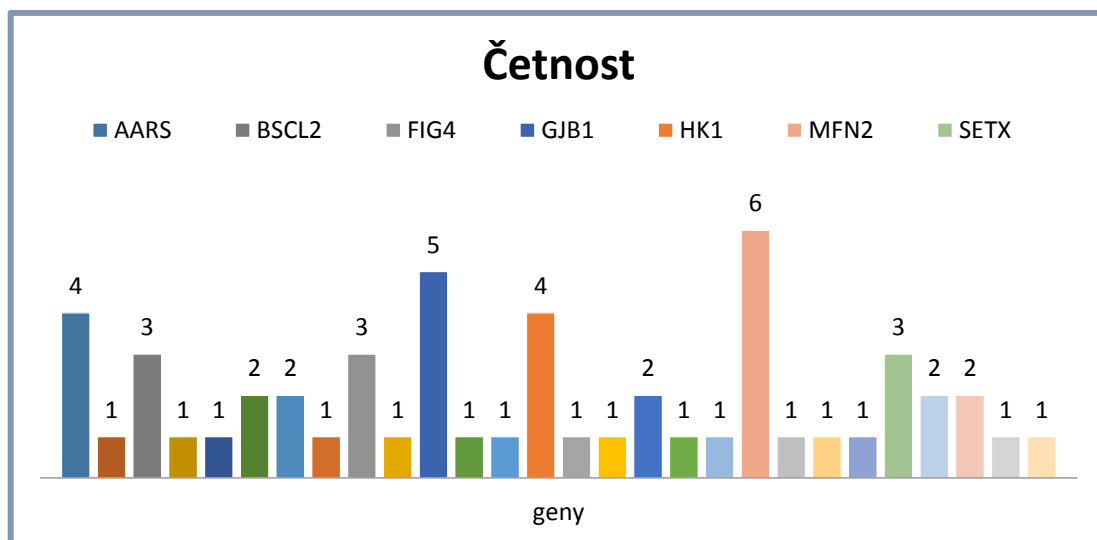
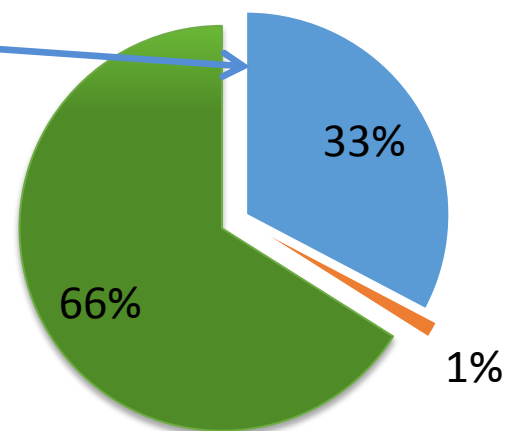
Sekvenování po jednotlivých genech
časově i finančně náročné. **Vzácné příčiny
nejsou objasněny**

Sekvenování nové generace – vyšetření
panelů genů metodou **HaloPlex**.



HaloPlex – vyšetření 78 genů současně

Summa:		
celkově:	159	pacientů
objasnění u:	52	pacientů
nejasné varianty:	2	pacienti
počet	gen	dořešeno - příbuzné
4	AARS	A/1x Ne
1	BICD2	A
3	BSCL2	A
1	COX6A1	A
1	DCTN1	A
2	DNM2	A/1x Ne
2	DYNC1H1	A
1	EGR2	A
3	FIG4	A
1	GARS	N
5	GJB1	A
1	GNB4	A
1	HINT1	A
4	HK1	A
1	HSPB1	A
1	HSPB3	A
2	INF2	A
1	ITPR3	N
1	LITAF	A
6	MFN2	A
1	NDRG1	A
1	NEFL	A
1	PMP22	A
3	SETX	A/1x Ne
2	SH3TC2	A
2	SPTLC2	A
1	TRPV4	A
1	SOD1	A
54		



Další prioritní objevy

- Podíly na objevech molekulární příčiny dvou neurologických chorob – HSN (*SPTLC2* gen) a PCH1 – SMA+OPCA (*EXOSC3* gen)
- Zavedení DNA diagnostiky vyšetření 3 nových genů – *BSCL2*, *Marveld2*, *EXOSC3*
- Význam pro zlepšení diagnostiky a umožnění genetické prevence ve formě prenatální a preimplantační diagnostiky těchto závažných chorob

Pontocerebellární hypoplasie typ 1 (PCH1)

- Hypoplázie – mozečku a Varolova mostu
- PCH 1 jediný – s degenerací motoneuronů předních rohů míšních – SMA (SMA+ PCH resp. OPCH)
- AR dědičnost
- Kongenitální těžká hypotonie, těžká svalová slabost, potřeba UPV
- Letální většinou do 1 roku života
- Příčina – dlouho neznámá,
- Objev příčiny - mutace v EXOSC3 genu (RNA exosome component 3) u většiny (9/13) PCH1 pacientů

První lidské onemocnění v důsledku poruchy RNA exosomu – (enzym pro procesování a degradaci RNA)

Mutations in the RNA exosome component gene *EXOSC3* cause pontocerebellar hypoplasia and spinal motor neuron degeneration

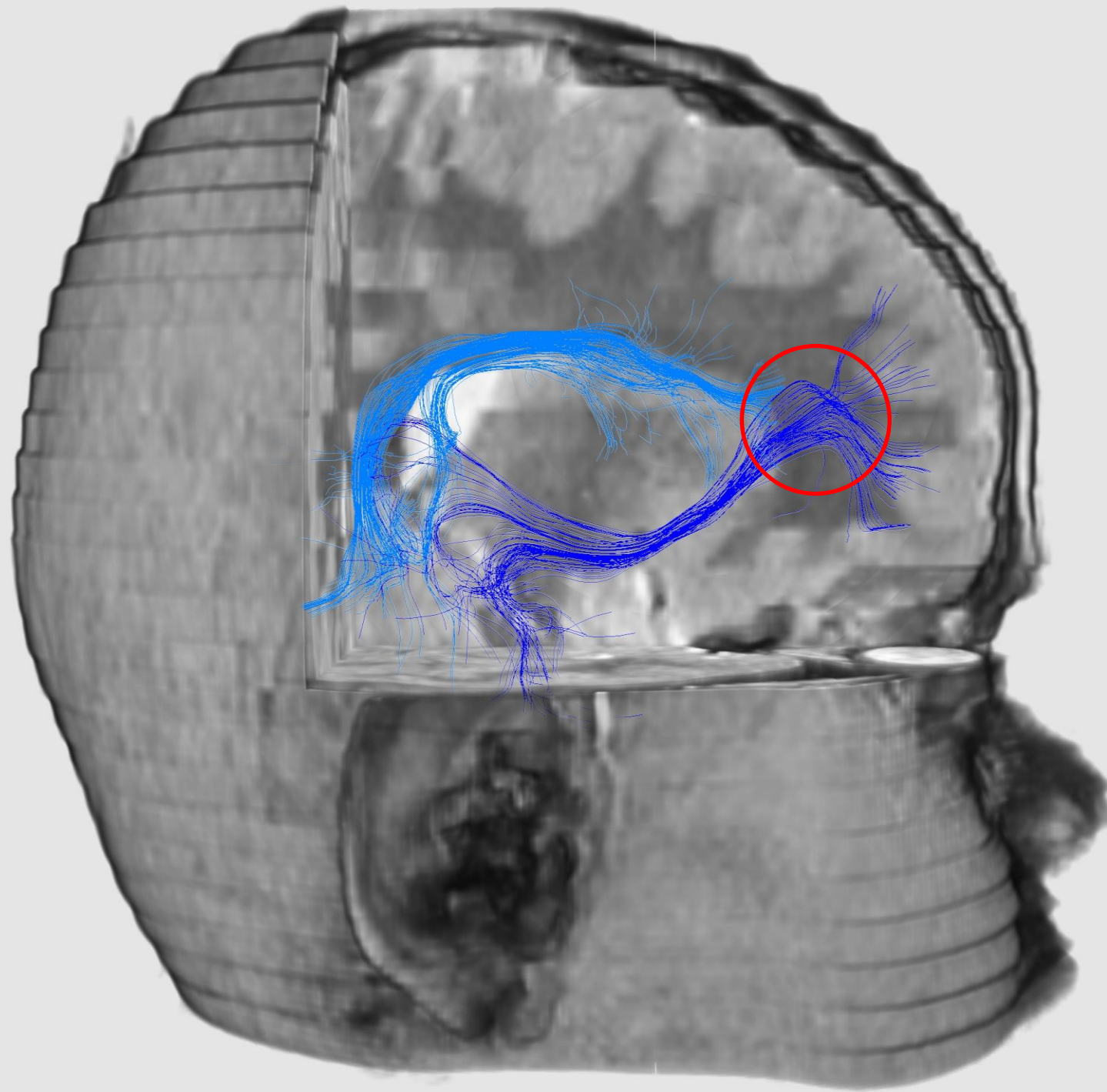
Jijun Wan^{1,24}, Michael Yourshaw^{2,24}, Hafsa Mamsa¹, Sabine Rudnik-Schöneborn³, Manoj P Menezes⁴, Ji Eun Hong¹, Derek W Leong^{1,23}, Jan Senderek^{3,5}, Michael S Salman^{6,7}, David Chitayat^{8,9}, Pavel Seeman¹⁰, Arpad von Moers¹¹, Luitgard Graul-Neumann¹², Andrew J Kornberg¹³, Manuel Castro-Gago¹⁴, María-Jesús Sobrido^{15,16}, Masafumi Sanefuji¹⁷, Perry B Shieh¹, Noriko Salamon¹⁸, Ronald C Kim^{19,20}, Harry V Vinters^{1,21}, Zugen Chen², Klaus Zerres³, Monique M Ryan¹³, Stanley F Nelson^{2,21,22} & Joanna C Jen¹

RNA exosomes are multi-subunit complexes conserved throughout evolution¹ and are emerging as the major cellular machinery for processing, surveillance and turnover of a diverse spectrum of coding and noncoding RNA substrates essential for viability². By exome sequencing, we discovered recessive mutations in *EXOSC3* (encoding exosome component 3) in four siblings with infantile spinal motor neuron disease, cerebellar atrophy, progressive microcephaly and profound global developmental delay, consistent with pontocerebellar hypoplasia type 1 (PCH1; MIM 607596)^{3–6}. We identified mutations in *EXOSC3* in an additional 8 of 12 families with PCH1. Morpholino knockdown of *exosc3* in zebrafish embryos caused embryonic maldevelopment, resulting in small brain size and poor motility, reminiscent of human clinical features, and these defects were largely rescued by co-injection with wild-type but not mutant *exosc3* mRNA. These findings represent the first example of an RNA exosome core component gene that is responsible for a human disease and further implicate dysregulation of RNA processing in cerebellar and spinal motor neuron maldevelopment and degeneration.

Pontocerebellar hypoplasia (PCH) is a clinically and genetically heterogeneous group of autosomal recessive disorders characterized by cerebellar hypoplasia or atrophy, variable pontine atrophy and progressive microcephaly with global developmental delay⁷. PCH1 is a distinctive subtype of PCH, characterized by diffuse muscle wasting that is secondary to spinal cord anterior horn cell loss and cerebellar hypoplasia^{3–6}. Diagnosis with PCH1 is often delayed or never made because the combination of cerebellar and spinal motor neuron degeneration is not commonly recognized, and the presentation of diffuse weakness and devastating brain involvement is atypical of classical proximal spinal muscular atrophy (SMA)⁸. The literature contains only a handful of descriptions of case series^{9–12} and reports of PCH1 (refs. 13–19). The causative gene has not been identified in the majority of individuals with PCH1. Recessive mutations have been found in *VRK1* (encoding vaccinia-related kinase 1)²⁰, *RARS2* (encoding mitochondrial arginyl-tRNA synthetase 2)²¹ and *TSEN54* (encoding tRNA splicing endonuclease 54)²² in single individuals with PCH1. In PCH without SMA, *TSEN54* mutations account for most cases of PCH2 and PCH4 (refs. 21,23), and *RARS2* mutations have been found in two families with PCH6 (refs. 24,25).

- **Diagnostika a léčba refrakterních epilepsií**
Komplexní analýza intrakraniálních dat (ISARG)
Predikce a profylaxe encefalopatie u dětí s TSC (EPISTOP)
NGS a celoexomové sekvenování (EUROEPINOMICS)
- **Hereditární neuromuskulární onemocnění**
CMT projekt (Centrum hereditárních neuropatií)
NMD projekt (EU Horizon 2020 - Vision DMD)
- **Neurovývojové poruchy a neurodegenerace**
Traktografické a EEG koreláty vývojové dysfázie u dětí
Časná diagnostika (nejen) kognitivních deficitů u demencí

- ***V rámci neurovývojového projektu*** bylo vyšetřeno 67 dětí s vývojovou dysfázií (VD) a u všech dětí byl pořízen zvukový záznam řečového projevu, který byl dále zpracován a analyzován pracovní skupinou z ČVUT FEL.
- **MR traktografické vyšetření mozku** bylo provedeno u 37 dětí s vývojovou dysfázií ve věkové skupině 6-12 let (průměrný věk 8.4 roků) a u kontrolní skupiny zdravých dětí s normálním vývojem řeči (průměrný věk 9.1 roků) . Bilaterálně byly rekonstruovány jak dorsální dráhy (tractus arcuatus) , **tak i ventrální propojení řečových center (via capsula extrema)** a byl proveden sběr dat pro novou metodu Tract-based Spatial Statistics (TBSS). Byl hodnocen jak objem či počet vláken tak i integrita myelinizovaných traktů pomocí frakční anizotropie (FA) a AD koeficientu (ADC)



Structural alterations of the language connectome in children with specific language impairment

Original Research Article

Brain and Language, Volume 151, December 2015, Pages 35-41

Rosa Vydrova, Vladimir Komarek, Jan Sanda, Katalin Sterbova, Alena Jahodova, Alice Maulisova, Jitka Zackova, Jindra Reissigova, Pavel Krsek, Martin Kyncl

Abstract

Abstract We evaluated brain white matter pathways associated with language processing in 37 children with specific language impairment aged 6–12 years and 34 controls, matched for age, sex and handedness. Arcuate fascicle (AF), inferior fronto-occipital fascicle (IFOF), inferior longitudinal fascicle (ILF) and uncinate fascicle (UF) were identified using magnetic resonance diffusion tensor imaging (DTI). Diffusivity parameters and volume of the tracts were compared between the SLI and control group. **Children with SLI showed decreased fractional anisotropy in all investigated tracts, increased mean diffusivity and radial diffusivity component in arcuate fascicle bilaterally, left IFOF and left ILF.** Further, bilaterally increased volume of the ILF in children with SLI was found. We confirmed previous findings indicating deficient connectivity of the arcuate fascicle and as a **novel finding, demonstrate abnormal development of the ventral language stream in patients with SLI.**

Neurokognitivní adultní projekt

- Upgrade metodiky prostorové navigace (Windows, akustická stimulace, poloha hlavy, propojení s EEG, oční pohyby)
- **Longitudinální studie na rizikové faktory a konverzi MCI/demence.**
- Diagnostické markery a hodnocení efektu léčby

Kognitivní funkce u pacientů s epilepsií

Pacienti s temporální epilepsií selhávají

- v rozlišení emočního výrazu tváře
- v testech sociální kognice
- v prostorové navigaci

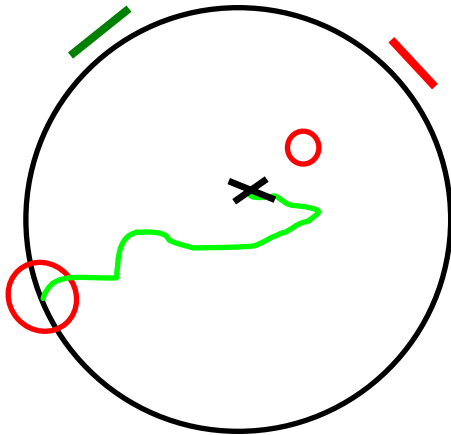
Amlerova et al, 2013

Amlerova et al, 2014

Kognitivní funkce u pacientů s epilepsií

Pacienti s temporální epilepsií selhávají

- v rozlišení emočního výrazu tváře
- v testech sociální kognice
- v prostorové navigaci



Amlerova et al, 2013

Amlerova et al, 2014

Mezinárodní spolupráce

Harvard Medical School, Boston (J. Growdon, T Gomez-Isla, D. Rentz)

University of South Florida (D. Morgan, R. Andel)

St. Thomas' London (M. Kopelman)

Queensland Brain Institute, Brisbane, Australia (E. Coulson)

Karolinska Institutet, Stockholm, (B. Windblad)

Nan-jing, China (Bing Zhang)

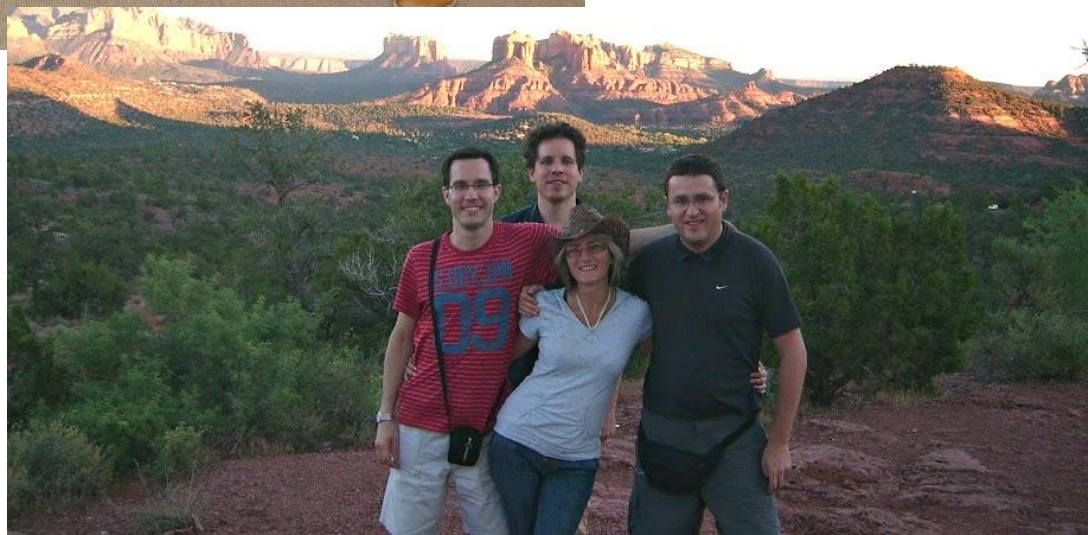




P. Marusič

J.Hort , Z.Nedelska, J. Laczó ...

Neurologická klinika 2. LF UK a FNM





***DNA laboratoř Kliniky dětské
neurologie, 2.LF UK a FNM***

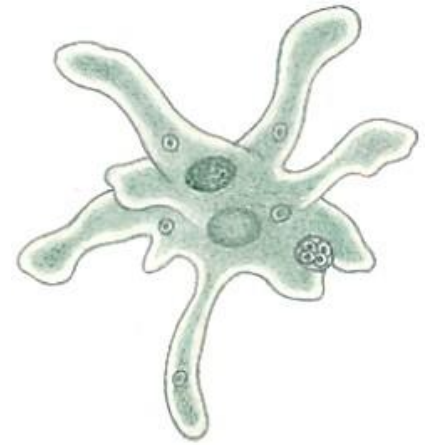
Dana Šafka Brožková
Marcela Krůtová
Petra Laššuthová
Jana Neupauerová
Pavel Seeman
Jana Haberlová
Radim Mazanec



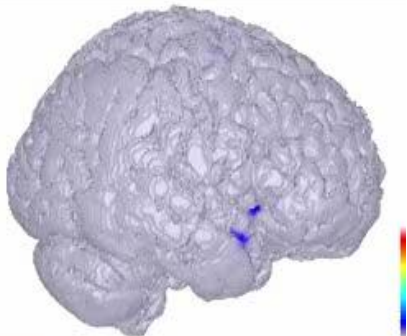
Klinika Dětské neurologie 2. LFUK a FNM



PRVOUK 29



Děkuji Vám za pozornost !



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
2. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

