

Záverečná karta projektu

Názov projektu **Nové biomarkery premotorického štádia Parkinsonovej choroby** Evidenčné číslo projektu **APVV-14-0415**

Zodpovedný riešiteľ **prof. MUDr. Zuzana Gdovinová, CSc.**
Príjemca **Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach - Lekárska fakulta**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

Neurologická klinika Lekárskej fakulty Univerzity P. J. Šafárika v Košiciach

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

Institute of Neurology, Medical University Vienna, Rakúsko
Neurological Tissue Bank of the Hospital Clinic-IDIBAPS (Institut d'Investigacions Biomediques August Pi i Sunyer) Biobank, Barcelona, Španielsko
Department of Medical Genetics, Warsaw University, Poľsko
Institute of Neurogenomics, Helmholtz Zentrum Munchen, Nemecko
Department of Molecular Neuroscience, UCL Institute of Neurology and The National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Queen Square, London, Veľká Británia

Udelené patenty/podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory, ktoré sú výsledkami projektu

-

Najvýznamnejšie publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu – uveďte aj publikácie prijaté do tlače

ADC1

Recessive variants in ZNF142 cause a complex neurodevelopmental disorder with intellectual disability, speech impairment, seizures, and dystonia
Khan K, Zech M, Morgan AT, Amor DJ, Skorvanek M, Khan TN, Hildebrand MS, Jackson VE, Scerri TS, Coleman M, Rigbye KA, Scheffer IE, Bahlo M, Wagner M, Lam DD, Berutti R, Havránková P, Fečíková A, Strom TM, Han V, Dosekova P, Gdovinova Z, Laccone F, Jameel M, Mooney MR, Baig SM, Jech R, Davis EE, Katsanis N, Winkelmann J.
Genet Med. 2019 Apr 30. doi: 10.1038/s41436-019-0523-0. [Epub ahead of print]
IF 8,683

ADC2

Neurodevelopmental disorder associated with IRF2BPL gene mutation: Expanding the phenotype?
Skorvanek M, Dusek P, Rydzanicz M, Walczak A, Kosinska J, Kostrzewa G, Brzozowska M, Han V, Dosekova P, Gdovinova Z, Lehotska Z, Lisowski P, Ploski R.
Parkinsonism Relat Disord. 2019;62:239-241. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.01.017.
IF 4,360

ADC3

Relationship between the MDS-UPDRS and Quality of Life: A large multicenter study of 3206 patients / Skorvanek, M. ... [et al.]. - In: Parkinsonism & Related Disorders : Official Journal of the International Association of Parkinsonism and Related Disorders. - ISSN 1353-8020. - Roč. 52, (2018), s. 83-89.

[ŠKORVÁNEK, Matej - MARTINEZ-MARTIN, Pablo - KOVACS, Norbert - GDOVINOVÁ, Zuzana - HAŇ, Vladimír - GROFIK, Milan - MINÁR, Michal - VALKOVIČ, Peter]

IF 4,721

ADC4

Validation Study of the Hoehn and Yahr Scale Included in the MDS-UPDRS / Martinez-Martin, P. ... [et al.]. In: Movement Disorders. - ISSN 1531-8257. - Vol. 33, no. 2 (2018), s. 651 - 652.

[MARTINEZ-MARTIN, Pablo - ŠKORVÁNEK, Matej - MANUEL ROJO-ABOUIN, Jose - GREGOVÁ, Zuzana - STEBBINS, Glenn T. - GOETZ, Christopher G.]

IF 8,324

ADC5

α -Synuclein antibody 5G4 identifies manifest and prodromal Parkinson's disease in colonic mucosa / Matej ŠkorvÁnek ... [et al.].

In: Movement Disorders : the Official Journal of the Movement Disorder Society. - ISSN 0885-3185. - Roč. 33, č. 8 (2018), s. 1366-1368.

[ŠKORVÁNEK, Matej - GELPI, Ellen - MECHÍROVÁ, Eva - LADOMIRJAKOVÁ, Zuzana - HAŇ, Vladimír - LEŠKO, Norbert - FEKETEOVÁ, Eva - REPKOVÁ, Barbora - URBANČÍKOVÁ, Zuzana - VARGOVÁ, Adriana - SPIŠÁK, Peter - RIBEIRO VENTOSA, Joaquim - KUDELA, Filip - KULCSAROVÁ, Kristína - BABINSKA, Simona - TÓTH, Štefan - GOMBOŠOVÁ, Laura - ZAKUCIOVÁ, Mária - VESELINY, Eduard - TREBUŇA, František - LUTZ, Mirjam I. - GDOVINOVÁ, Zuzana - KOVÁCS, Gábor]

IF 8,324

ADC6

Hoehn and Yahr Stage 3 and Postural Stability Item in the Movement Disorder Society- Unified Parkinson's Disease Rating Scale / M. ŠkorvÁnek ... [et al.].

In: Movement Disorders. - ISSN 1531-8257. - Roč. 33, č. 7 (2018), s. 1189-1190.

[ŠKORVÁNEK, Matej - MARTINEZ-MARTIN, Pablo - STEBBINS, Glenn T. - GOETZ, Christopher G.]

IF 8,324

ADM1

Accuracy of Rating Scales and Clinical Measures for Screening of Rapid eye Movement Sleep Behavior Disorder and for Predicting Conversion to Parkinson's Disease and Other Synucleinopathies

In: Frontiers in Neurology. - ISSN 1664-2295. - Vol. 9 (2018), s. 376 - 376.

[ŠKORVÁNEK, Matej - FEKETEOVÁ, Eva - KURTIS MONICA, M. - RUSZ, Ján - ŠONKA, Karel]

IF 3,508

ADM2

Prevalence of prodromal Parkinson's disease as defined by MDS research criteria among elderly patients undergoing colonoscopy

In: Journal of Parkinson's Disease. - ISSN 1877-7171. - Vol. 7, no. 3 (2017), s. 481-489.

[ŠKORVÁNEK, Matej - LADOMIRJAKOVÁ, Zuzana - HAŇ, Vladimír - LEŠKO, Norbert - FEKETEOVÁ, Eva - JARČUŠKOVÁ, Dominika - REPKOVÁ, Barbora - SPIŠÁK, Peter - URBANČÍKOVÁ, Zuzana - VARGOVÁ, Adriana - GOMBOŠOVÁ, Laura - ZAKUCIOVÁ, Mária - VESELINY, Eduard - TREBUŇA, František - MECHÍROVÁ, Eva - GDOVINOVÁ, Zuzana]

ADM3

Differences in MDS-UPDRS Scores Based on Hoehn and Yahr Stage and Disease Duration

In: Movement Disorders Clinical Practice. - ISSN 2330-1619. - Vol. 4, no. 4 (2017), s. 536 - 544.

[ŠKORVÁNEK, Matej - MARTINEZ-MARTIN, Pablo - KOVACS, Norbert - RODRIGUEZ-VIOLANTE, Mayela - CORVOL, Jean-Christoph - GDOVINOVÁ, Zuzana - HAŇ, Vladimír]

ADM4

The Skin and Parkinson's Disease: Review of Clinical, Diagnostic, and Therapeutic Issues.

In: Movement Disorders Clinical Practice. - ISSN 2330-1619. - Vol. 4 (2017), s. 21 - 31.

Uplatnenie výsledkov projektu

V priebehu projektu boli vytvorené 2 komplexné a hlboko-fenotypované kohorty pacientov s pravdepodobnou prodromálnou Parkinsonovou chorobou (PCH), pričom boli zároveň rekrutované aj viazané negatívne a pozitívne (už manifestné) kontroly. V rámci najvýznamnejších výsledkov projektu boli publikované prvé odhady počtu pacientov s pravdepodobnou prodromálnou PCH v populácii pacientov s gastrointestinálnymi ťažkosťami, čo umožní power-kalkulácie súborov do budúcnosti. Zároveň bola v priebehu projektu v spolupráci s neuropatologickými inštitútmi vo Viedni a Barcelone vytvorená nová metodika značenia črevného α -synukleínu, ktorý predstavuje potenciálny biomarker veľmi včasných prodromálnych štádií PCH. Táto nová metodika predstavuje doteraz najšpecifickejší postup pri hodnotení prítomnosti patologických agregátov črevného α -synukleínu nezávislými a zaslepenými hodnotiteľmi. V druhej kohorte pacientov so suspektou poruchou správania v REM spánku (RBD) – klinicky najšpecifickejším prodromálnym markerom PCH - prebehla na prelome rokov 2017/2018 masívna mediálna kampaň v slovenských printových, rozhlasových, televíznych a elektronických médiách zameraná na vyhľadávanie tejto poruchy. Ku koncu roka 2018 nás kontaktovalo cez (za týmto účelom vytvorenú) webovú stránku a telefonický hotline 546 pacientov, z ktorých 192 následne prešlo cez 2 kolá skríningu (dotazník a telefonický pohovor). Títo pacienti aktuálne podstupujú polysomnografické vyšetrenia za účelom definitívneho potvrdenia prítomnosti RBD, pričom na základe doterajších vyšetrení možno očakávať nábor cca 100 pacientov s definitívne potvrdenou RBD, čo by predstavovalo jednu z celosvetovo najväčších single-center kohort pacientov s idiopatickou RBD. V rámci tejto časti projektu sme publikovali prvý systematický prehľadový článok o presnosti jednotlivých skrínovacích metód pre vyhľadávanie pacientov s RBD ako aj pre odhad fenokonverzie z prodromálnej do manifestnej PCH. Z genetického hľadiska sme v rámci projektu identifikovali nové genetické humánne ochorenie (mutácie ZNF142), pričom výsledky tejto práce boli publikované v časopise Nature series – Genetics in Medicine. Zároveň sme rozšírili fenotypové spektrum nedávno objavených mutácií génu IRF2BPL. V rámci veľkej medzinárodnej kohorty pacientov s PCH (QUALPD study), ktorá je koordinovaná Neurologickou klinikou LF UPJŠ, sme publikovali bližšie informácie o progresii širokého spektra príznakov PCH z hľadiska dĺžky ochorenia ako aj štádií podľa Hoehnovej a Yahra, čo umožní lepšie pochopenie a plánovanie klinických endpointov v budúcich štúdiách. Takisto sme na doteraz celosvetovo najväčšej kohorte pacientov s PCH popísali determinanty kvality života, ktoré umožnia ich bližšie pochopenie bez závislosti na kultúrno/geografických aspektoch, ktoré v tomto smere zohrávajú významnejší bias vo viacerých doterajších štúdiách.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v slovenskom jazyku (max. 20 riadkov)

V priebehu projektu boli vytvorené 2 hlboko fenotypované kohorty pacientov s prodromálnou Parkinsonovou chorobou (PCH), rekrutované cez gastrointestinálne a spánkové prodromálne markery. Tieto kohorty predstavujú unikátnu možnosť ďalšieho longitudinálneho sledovania rozdielných subpopulácií pacientov v riziku vývoja PCH a zároveň sú bázou pre ďalší výskum v tejto oblasti a získavanie nadväzujúcich národných ako aj medzinárodných grantov. V tomto smere autori projektu na základe aktuálne končiaceho projektu získali 1 priamo nadväzujúci grant APVV a VEGA, ako aj medzinárodný grant od IBM a zároveň boli podané 3 EU DSV granty a 1 EU Horizon 2020 projekt, pri ktorých sa očakávajú výsledky ich hodnotenia v druhej polovici roka 2019. Zároveň bola na báze projektu nadviazaná aktívna spolupráca s viacerými poprednými neuropatologickými a genetickými inštitútmi v Európe a na tejto téme t.č. aktívne participuje 6 doktorandov v inštitúcii riešiteľa. V priebehu projektu boli významne rozšírené a harmonizované klinické, laboratórne, zobrazovacie ako aj elektrofyziologické postupy prakticky vo všetkých sledovaných kohortách pacientov s PCH chorobou sledovaných na NK LF UPJŠ a UNLP Košice – teda u pacientov s manifestnou PCH, pravdepodobnou prodromálnou PCH ako aj zdravých kontrol. V priebehu projektu boli naplnené deklarované ciele z hľadiska náboru a počtu pacientov ako aj spektra realizovaných vyšetrení v plnom rozsahu. Z publikačného a citačného hľadiska došlo v prvých 2 rokoch riešenia k spomaleniu postupu z technicko-

organizačných dôvodov diskutovaných v príslušných výročných správach, čo zapríčinilo oneskorenie prvých publikácií a tým pádom aj mierne zníženie očakávaných citačných ohlasov. Celkovo boli ale v priebehu projektu publikované viaceré práce v popredných časopisoch s vysokým IF, s inovačným potenciálom ako je uvedené vyššie.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v anglickom jazyku (max. 20 riadkov)

During the duration of project we were able to recruit two deeply phenotyped cohorts of patients with prodromal Parkinson's disease (PD), through gastrointestinal and sleep-related prodromal markers. These cohort present a unique opportunity for longitudinal follow-up of different subpopulations of patients at risk for PD development, at the same time are a basis for further research in this field and also for obtaining follow-up national and international grants. In this sense we have obtained 1 directly related APVV and VEGA grant as well as an international IBM grant and we have submitted 3 EU DSV grants and 1 EU Horizon2020 grant, where evaluation should be known in the second half of year 2019. Based on this project we have also initiated active collaboration with several leading neuropathological and genetic institutes across Europe and there are 6 PhD students at the recipient institution actively working on the topic of this grant. During the project we have significantly extended but also harmonized clinical, laboratory, imaging and electrophysiological procedures in all PD cohorts followed at the Dept. of Neurology UPJS and UNLP Kosice – including patients with manifest PD, probable prodromal PD and healthy controls. All aims of the project were met in terms of number and types of subjects recruited as well as procedures performed. In terms of publications and citations, there have been technical/organizational issues in the first 2 years of this project (discussed in the yearly reports) which led to delay until first publications and thus also a to slightly lower than expected citation of the published works. Overall there we have managed to publish several manuscripts in prestigious journals with high IF and innovative potential as discussed above.