

Záverečná karta projektu

Názov projektu Evidenčné číslo projektu **APVV-15-0045**

Poruchy autistického spektra z pohľadu genotypovo – fenotypových korelácií

Zodpovedný riešiteľ **prof. MUDr. Daniela Ostatníková, PhD.**

Príjemca **Univerzita Komenského v Bratislave - Lekárska fakulta**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

Fyziologický ústav, Lekárska fakulta Univerzity Komenského v Bratislave

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

-

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

Kniha – monograficke dielo:

Ostatníková, Daniela, Bakoš, Ján, Gmitterová, Karin, Kachlík, David, Králová, Mária, Mravec, Boris, Pečeňák, Ján, Valkovič, Peter, Varga, Ivan: Lekárske neurovedy. - 1. vyd. - Bratislava : Univerzita

Komenského v Bratislave, 2019. - 379 s. ISBN 978-80-223-4791-4

Plnotextové publikácie karentovaných a impaktovaných časopisoch:

1. Máčová L, Bičíková M, Ostatníková D, Hill M, Stárka L. Vitamin D, neurosteroids and autism. In Physiological Research 2017; 66 (suppl.3): 333-340

2. Renczés E, Borbélyová V, Csongová M, Bosý M, Kačmárová M, Ostatníková D, Hodosy J, Celec P. Sex differences and sex hormones in anxiety-like behavior of aging rats. In Hormones and Behavior. - Vol. 93 (2017):159-165; ISSN 0018-506X

3. Filčíková D, Celušáková H, Kubranská A, Celec P, Ostatníková. Klasifikácia porúch autistického spektra pomocou empiricky vytvorených klastrov. In Česko-slovenský psychiatrický zjazd : Spoločne za zmenami v psychiatrii [elektronický zdroj] Praha : Galén, 2017; ISBN 978-80-7492-328-9 S. 19 [online]

4. Borbélyová V, Renczés E, Bábíčková J, Tóthová L, Kačmárová M, Uličná O, Ostatníková D, Hodosy J, Celec P. Does long-term androgen deficiency lead to metabolic syndrome in middle-aged rats? In Experimental Gerontology. - Vol. 98 (2017):38-46; ISSN 0531-5565

5. Zaťková M, Reichová A, Bačová Z, Štrbák V, Kiss A, Bakoš J. Neurite outgrowth stimulated by oxytocin is modulated by inhibition of the calcium voltage-gated channels. In Cellular and Molecular Neurobiology. 38, 1 (2018):371-378. ISSN (print) 0272-4340 ISSN (online) 1573-6830

6. E. Domonkos, J. Hodosy, D. Ostatníková, P. Celec. On the role of testosterone in anxiety-like behavior across life in experimental rodents. *Frontiers in Endocrinology* [elektronický dokument]. - Roč. 9 (2018), s. [1-10], Art. No. 441 [online]
7. Zatkova M, Bacova Z, Puerta F, Lestanova Z, Alanazi M, Kiss A, Reichova A, Castejon AM, Ostatnikova D, Bakos J. Projection length stimulated by oxytocin is modulated by the inhibition of calcium signaling in U-87MG cells. *J Neural Transm (Vienna)*. 2018, 25(12):1847-1856.
8. Babinská K, Gvozdjaková A, Kucharská J, Vokálová L, Repiská G, Ostatníková D. Autism spectrum disorder and mitochondrial dysfunction. In: *Recent advances in mitochondrial medicine*. Nova Science Publishers, New York 2018. 418 p. ISBN 978-1-53613-149-9
9. M. Suchoňová, V. Borbélyová, E. Renczés, B. Konečná, B. Vlková, J. Hodosy, D. Ostatníková, P. Celec. Does the 2nd and 4th digit ratio reflect prenatal androgen exposure? *Bratislava Medical Journal*. - roč. 120, č. 9 (2019), s. 703-710.
10. Bičíková M, Máčová L, Ostatníková D, Hanzlíková L. Vitamin D in Autistic Children and Healthy Controls. In *Physiological Research* 2019; 68 (2): 317-320
11. Filčíková D, Babinska K, Celusakova H, Ostatnikova D. Behaviorálne stratégie v terapii psychogénnej straty chuti do jedla v detstve. *Čs psychologie* 2019;63(1):116-126
12. Janšáková K, Lengyelová E, Pribulová N, Somoza V, Celec P, Šebeková K, Ostatníková D, Tóthová Ľ. Metabolic and renal effects of dietary advanced glycation end products in pregnant rats - a pilot study. In *Physiological Research* 2019; 68 (3): 467-479
13. El Falougy H., Filová B., Ostatníková D., Bačová Z., Bakoš J. Neuronal morphology alterations in autism and possible role of oxytocin. *Endocrine Regulations*. - Roč. 53, č. 1 (2019), s. 46-54, <https://content.sciendo.com/downloadpdf/journals/enr/53/1/article-p46.xml>
14. Začková M, Reichová A, Bačová Z, Bakoš J. Activation of the oxytocin receptor modulates the expression of synaptic adhesion molecules in a cell-specific manner. In *Journal of Molecular Neuroscience*, 2019, vol. 68, no. 2, p. 171-180. (2.577 - IF2018). ISSN 0895-8696.
15. Tomova A, Keményová P, Filčíková D, Szapuová Ž, Kováč A, Babinská K, Ostatníková D. Plasma levels of glial cell marker S100B in children with autism. In *Physiol Res*. 2019 Dec 20;68(Supplementum 3):S315-S323.
16. Tomova A, Soltys K, Repiska G, Palkova L, Filcikova D, Minarik G, Turna J, Prochotska K, Babinska K, Ostatnikova D. Specificity of gut microbiota in children with autism spectrum disorder in Slovakia and its correlation with astrocytes activity marker and specific behavioural patterns. In *Physiol Behav*. 2020 Feb 1;214:112745. doi: 10.1016/j.physbeh.2019.112745. Epub 2019 Nov 22.

Uplatnenie výsledkov projektu

Akademické centrum výskumu autizmu, ktoré založila zodpovedná riešiteľka projektu v roku 2013, je kľúčovým predpokladom všetkých výskumných aktivít, ktoré sa uskutočnili v rámci riešenia projektu. Centrum vytvorilo bázu pre zvýšenie povedomia o autizme na Slovensku, interdisciplinárnu spoluprácu a zabezpečilo podmienky pre kvalitný výskum získaním vzoriek biologického materiálu. V rámci výskumných aktivít sa rozpracovali odporúčania pre zavedenie jednotného prístupu pri diagnostike PAS v SR, taktiež sa vypracovávali odporúčania pre lekárov pri práci s pacientami s poruchami autistického spektra. Zaviedli sme do praxe diagnostický nástroj Woodcock-Johnson-International ed. a SON-R na posúdenie kognitívnych schopností u neverbálnych detí. Počas celého obdobia riešenia pokračovali kontrolné psychologické vyšetrenia za účelom longitudinálneho sledovania stability špecifickej symptomatológie autizmu v čase. V rámci projektov Akademického centra výskumu autizmu sme zaviedli moderné a efektívne diagnostické metódy na objektívne stanovenie diagnózy poruchy autistického spektra. Použitím štandardných diagnostických metód (ADOS2 a ADI-R) certifikovanými odborníkmi (lekári a psychológovia) v centre sme získali súbor pacientov s potvrdeným autizmom a na základe metódy ADOS 2 sme pacientov zadefinovali do skupín podľa špecifikácie a závažnosti príznakov. Tak sa vytvorili podmienky na hľadanie markerov tejto fenotypovo veľmi heterogénnej poruchy. Ďalším krokom bolo vytvorenie podmienok na včasné diagnostikovanie detí. Efektívnym sa ukázalo zavedenie skríningu autizmu pomocou skríninového nástroja M-CHAT R/F v ambulanciách primárnych pediatrov u všetkých slovenských detí. Ide o prelomový úspech v starostlivosti o deti s PAS na Slovensku. Link na štandardné postupy: <https://www.standardnepostupy.sk/nove-standardy/>.

Výsledky rozdielov v hormonálnych, imunitných aj genetických parametroch u autistických jedincov v porovnaní s deťmi bežnej populácie sú priamo aplikovateľné pri personalizovanom prístupe v intervenčných postupoch aj potenciálnej liečbe, napríklad sebadeštruktívneho a agresívneho správania a pri liečbe gastrointestinálnych ťažkostí či už formou fekálnej transplantácie alebo vyvinutia špeciálnych na mieru šitých probiotík. V neposlednom rade sú výsledky dosiahnuté v priebehu riešenia projektu predpokladom pre následné ciele štúdie základného aj aplikovaného výskumu.

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

Výsledkom riešenia projektu sú originálne vedecké výsledky. Ich publikovanie zaradilo Slovensko medzi krajiny, v ktorých autizmus nie je neznáma ani vedecky ignorovaná porucha. Dôležitým výstupom projektu je preto aj rozširovanie povedomia o nej, a nevyhnutnosť zavedenia objektívnych diagnostických metód (ADOS2 a ADI-R) do klinickej praxe ako podmienky výberu výskumnej vzorky. Výsledky skúmania hormonálnych a genetických markerov autizmu (rozdiel hladín neurohormónov a steroidných hormónov a ich rozdielne metabolické dráhy, rozdiely v genetických polymorfizmoch génov kodujúcich hormóny a ich receptory) sú predpokladom klinického využitia pri personalizovanom prístupe k behaviorálnej intervencii detí s autizmom a tiež predpokladom potenciálnej terapie samodeštruktívneho správania u týchto detí. Zistenie zvýšenia zápalových markerov (kalprotektín, MHBG) a aktivácie astrocytov (S100B) a výsledky rozdielnej črevnej mikrobioty u detí s autizmom v porovnaní s bežnou populáciou sú základom k pochopeniu etiologickej komplexnosti tejto poruchy (os mozog-črevo) a „na mieru šitej“ probiotickej liečby. Zistenia asociácií medzi špecifickými behaviorálnymi a kognitívnymi charakteristikami (sociabilita, stereotypné správanie, komunikácia, intelektová kapacita) a biologickými parametrami odhalili prediktory psychomotorického vývinu detí s PAS. Tieto vytvorili podmienky na definovanie špecifických markerov pre konkrétny fenotyp tejto heterogénnej poruchy a sú predpokladom pre pokračovanie výskumu. Paralelne s humánnou časťou sme robili experimentálne štúdie na animálnych modeloch a bunkových kultúrach, ktoré potvrdzujú, že etiopatogenéza autizmu zahŕňa interakcie medzi neuroimunohormonálnymi faktormi prenatálneho aj postnatálneho vývinu.

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

The results of the project provide original scientific data published in scientific journals. Published research outcomes enable integration of Slovakia into the European research community with scientific awareness of autism spectrum disorders. Important outcome of the project is therefore spreading knowledge about autism and application of standardized diagnostic tools (ADOS2 and ADI-R) in clinical practice. Findings of different hormonal and genetic markers in autistic children vs general population (differences in neurohormones and steroid hormones levels and their metabolic pathways, differences in genetic polymorphisms of genes coding hormones and their receptors) serve as the clinical base for personalized approach to behavioral intervention in children with autism. They are the prerequisite for potential therapy of self-injured behavior as well. The results showing increased inflammatory markers in children with autism (calprotectin, MHBG), increased astrocyte activity (S100B) and differences in gut microbiota composition in autistic and control individuals imply etiological complexity of this disorder („brain-gut axis“) and are applicable for „personality tailored“ probiotic intervention. Resulting associations between specific behavioral and cognitive characteristics (sociability, stereotypical behavior, communication, intellectual capacity) and biological parameters revealed predictors for defining specific markers for particular phenotype of this heterogeneous disorder. In parallel with the human line of research animal experiments and cell culture studies were performed. They proved that autism etiopathogenesis includes interactions between neuro-immuno-hormonal factors during prenatal and postnatal development.