



Záverečná karta projektu

Názov projektu

Evidenčné číslo projektu

APVV-18-0547

Nové biomarkery prodromálnej Parkinsonovej choroby

Zodpovedný riešiteľ **doc. MUDr. Matej Škorvánek, PhD.**

Príjemca **Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach - Lekárska fakulta**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

Neurologická klinika LF UPJŠ

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

University College London, London, UK

Technische Universität München, Nemecko

University of Montreal, Kanada

University of Kiel, Nemecko

Karlova Univerzita v Prahe, CR

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

žiadne

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

1. Škorvánek M, Rektorová I, Mandemakers W, Wagner M, Steinfeld R, Orec L, Han V, Pavelekova P, Lackova A, Kulcsarova K, Ostrozovicova M, Gdovinova Z, Plecko B, Brunet T, Berutti R, Kuipers DJS, Boumeester V, Havrankova P, Tijssen MAJ, Kaiyrzhanov R, Rizig M, Houlden H, Winkelmann J, Bonifati V, Zech M, Jech R. WARS2 mutations cause dopa-responsive early-onset parkinsonism and progressive myoclonus ataxia. *Parkinsonism Relat Disord.* 2022 Jan;94:54-61. doi: 10.1016/j.parkreldis.2021.11.030. Epub 2021 Dec 2. PMID: 34890876.

2. Kulcsarova K, Ventosa JR, Feketeova E, Mareta M, Lesko N, Benca M, Han V, Gombosova L, Baloghova J, Slavkovska M, Brozmanova M, Vancova Z, Lepej J, Rabajdova M, Ambro L, Toth S, Kudela F, Kudela I, Strigacova L, Roskovicova V, Gdovinova Z, Škorvánek M. Comparison in detection of prodromal Parkinson's disease patients using original and updated MDS research criteria in two independent cohorts. *Parkinsonism Relat Disord.* 2021 Jun;87:48-55. doi: 10.1016/j.parkreldis.2021.04.028. Epub 2021 Apr 30. PMID: 33964786.

3. Mirza-Schreiber N, Zech M, Wilson R, Brunet T, Wagner M, Jech R, Boesch S, Škorvánek M, Necpál J, Weise D, Weber S, Mollenhauer B, Trenkwalder C, Maier EM, Borggraefe I, Vill K, Hackenberg A, Pilshofer V, Kotzaeridou U, Schwaibold EMC, Hoefele J, Waldenberger M, Gieger C, Peters A, Meitinger T, Schormair B, Winkelmann J, Oexle K. Blood DNA methylation provides an accurate biomarker of KMT2B-related dystonia and

- predicts onset. *Brain*. 2022 Apr 18;145(2):644-654. doi: 10.1093/brain/awab360. PMID: 34590685.
4. Zech M, Jech R, Boesch S, Škorvánek M, Weber S, Wagner M, et al. Monogenic variants in dystonia: an exome-wide sequencing study. *Lancet Neurol*. 2020 Nov;19(11):908-918. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30312-4. PMID: 33098801; PMCID: PMC8246240.
5. Steel D, Zech M, Zhao C, Barwick KES, Burke D, Demailly D, Kumar KR, Zorzi G, Nardocci N, Kaiyrzhanov R, Wagner M, Iuso A, Berutti R, Škorvánek M, Necpál J, Davis R, Wiethoff S, Mankad K, Sudhakar S, Ferrini A, Sharma S, Kamsteeg EJ, Tijssen MA, Verschuuren C, van Egmond ME, Flowers JM, McEntagart M, Tucci A, Coubes P, Bustos BI, Gonzalez-Latapi P, Tisch S, Darveniza P, Gorman KM, Peall KJ, Bötzel K, Koch JC, Kmiec T, Plecko B, Boesch S, Haslinger B, Jech R, Garavaglia B, Wood N, Houlden H, Gissen P, Lubbe SJ, Sue CM, Cif L, Mencacci NE, Anderson G, Kurian MA, Winkelmann J; Genomics England Research Consortium. Loss-of-Function Variants in HOPS Complex Genes VPS16 and VPS41 Cause Early Onset Dystonia Associated with Lysosomal Abnormalities. *Ann Neurol*. 2020 Nov;88(5):867-877. doi: 10.1002/ana.25879. Epub 2020 Sep 21. PMID: 32808683.
6. Skorvanek M, Rizig M, Athanasiou-Fragkouli A, Necpal J, Straka I, Tamas G, Kurca E, Mosejova A, Han V, Lorincova T, Ostrozovicova M, Liesenerova S, Levicka P, Fajcikova L, Minar M, Valkovic P, Mákos O, Kelemen A, Grofik M, Cibulka M, Jama F, Houlden H; members of the CEGEMOD study group. LRRK2 mutations in Parkinson's disease patients from Central Europe: A case control study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2021 Feb;83:110-112. doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.12.021. Epub 2021 Jan 11. PMID: 33561776.
7. Ostrozovicova M, Jech R, Steel D, Pavelekova P, Han V, Gdovinova Z, Lichtner P, Kurian MA, Wiethoff S, Houlden H, Havránková P, Winkelmann J, Zech M, Skorvanek M. A Recurrent VPS16 p.Arg187* Nonsense Variant in Early-Onset Generalized Dystonia. *Mov Disord*. 2021 Aug;36(8):1984-1985. doi: 10.1002/mds.28647. Epub 2021 May 17. PMID: 33998058.
8. Zech M, Jech R, Boesch S, Škorvánek M, Necpál J, Švantnerová J, Wagner M, Sadr-Nabavi A, Distelmaier F, Krenn M, Serranová T, Rektorová I, Havránková P, Mosejová A, Příhodová I, Šarláková J, Kulcsarová K, Ulmanová O, Bechyně K, Ostrozovičová M, Haň V, Ventosa JR, Brunet T, Berutti R, Shariati M, Shoeibi A, Schneider SA, Kuster A, Baumann M, Weise D, Wilbert F, Janzarik WG, Eckenweiler M, Mall V, Haslinger B, Berweck S, Winkelmann J, Oexle K. Scoring Algorithm-Based Genomic Testing in Dystonia: A Prospective Validation Study. *Mov Disord*. 2021 Aug;36(8):1959-1964. doi: 10.1002/mds.28614. Epub 2021 May 5. PMID: 33949708.
9. Lackova A, Beetz C, Oppermann S, Bauer P, Pavelekova P, Lorincova T, Ostrozovicova M, Kulcsarova K, Cobejova J, Cobej M, Levicka P, Liesenerova S, Sendekova D, Sukovska V, Gdovinova Z, Han V, Rizig M, Houlden H, Skorvanek M. Prevalence of Fabry Disease among Patients with Parkinson's Disease. *Parkinsons Dis*. 2022 Jan 24;2022:1014950. doi: 10.1155/2022/1014950. PMID: 35111290; PMCID: PMC8803460.
10. Ventosa JR, Kulcsárová K, Mertová L, Olejár M, Škorvánek M, Gdovinová Z, Feketeová E. Heart Rate Variability in evaluation of autonomic dysfunction in idiopathic REM-sleep behaviour disorder. *Neurol Neurochir Pol*. 2023 Mar 31. doi: 10.5603/PJNNS.a2023.0021. Epub ahead of print. PMID: 36999374.
11. Skorvanek M, Baloghova J, Kulcsarova K, Winkelmann J, Jech R, Ostrozovicova M, Zech M. Adult-Onset Neurodegeneration in Nucleotide Excision Repair Disorders: More Common than Expected. *Mov Disord*. 2022 Nov;37(11):2323-2324. doi: 10.1002/mds.29245. Epub 2022 Oct 11. PMID: 36221194.

Uplatnenie výsledkov projektu

Výsledky projektu sú uplatniteľné v oblasti zlepšeného porozumenia náboru subjektov so suspektnou prodomálnou Parkinsonovou chorobou z metodologického hľadiska ako aj hľadiska power kalkulácií pre budúce projekty. Bolo zlepšené pochopenie genetického pozadia parkinsonizmu v priestore Strednej Európy. Takisto sme prispeli k objavu nových humánných genetických ochorení a zásadným spôsobom expandovali znalosť o fenotypoch viacerých už známych genetických ochorení. Publikovali sme 2 klinické prediktívne algoritmy pre genetické testovanie extrapyramidových ochorení pomocou celoexómovej sekvenácie, ktorá sa stáva novým štandardom v diagnostickom procese. Aj tieto nové poznatky viedli k vytvoreniu nového štandardu Ministerstva zdravotníctva pre skríning

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

V priebehu projektu sme dokázali vybudovať extenzívnu biobanku vzoriek pacientov s manifestnou aj prodomálnou Parkinsonovou chorobou ako aj viazaných zdravých kontrol vrátane krvi, moču, stolice, likvoru, kožných a črevných biopsií. Naše výsledky prispeli k zlepšenému poznaniu diagnostiky a skríningu prodomálnej Parkinsonovej choroby, genetického pozadia parkinsonizmu ako aj príbuzných extrapyramidových ochorení, najmä dystónií. Identifikovali sme 2 nové genetické humánne ochorenia (IMPDH2 a VPS16) a rozšírili fenotypové spektrum viacerých už známych genetických ochorení. Publikovali sme viacero predikčných klinických algoritmov pre genetické testovanie pacientov s extrapyramidovými ochoreniami. Celkovo sme publikovali 20 publikácií v impaktovaných časopisoch, väčšinu v kategórii Q1, prípadne Q2, na naše články bolo napísaných viacero editoriálov a „hot topics“ článkov v časopisoch s vzsokým odborným impaktom (Lancet Neurol, Parkinsonism Related Disorders, Movement Disorders). Máme za to, že naše výsledky majú klinickú relevanciu a prispievajú k lepšej klinickej praxi v oblasti extrapyramidových ochorení. Celkovo bol priebeh projektu významne ovplyvnený prebiehajúcou pandémiou Covid-19, ktorá poznačila najmä klinickú časť a nábor pacientov, vo veľkej miere však aj analýzy, ktoré prebiehali v spolupráci so zahraničnými laboratóriami, ktoré mali relatívne limitovanú operabilitu vo veľkých častiach pandémie. Napriek týmto zásadným prekážkam považujeme hlavné ciele projektu ako boli naplánované za naplnené.

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

Within the project we were able to establish an extensive biobank of samples of subjects with manifest and prodromal PD as well as matched healthy controls, including samples of blood, urine, stool, CSF, skin and colon biopsies. Our results helped to improve understanding of diagnostics and screening of prodromal Parkinson's disease, genetics of parkinsonism and genetics of other related movement disorders, especially dystonias. We have identified 2 novel human genetic disorders (IMPDH2 and VPS16) and extended the known phenotypic spectrum of several other known genetic conditions. We have published several clinical predictive algorithms for genetic testing of subjects with movement disorders. Our results have been published in 20 publications in journals with impact factor, mostly Q1 and Q2, our manuscripts have been commented in several editorial and hot topics papers in several journals with high-impact in the field (Lancet Neurology, Parkinsonism Related Disorders, Movement Disorders). We believe our results show clinical relevance and improve the clinical practice in the field of movement disorders. The project was largely impacted by the ongoing Covid-19 pandemics, which limited especially the clinical and recruitment part of the project, but also analyses that were performed in collaboration with several international labs, which had a relatively limited operability in this pandemic period. Despite these significant limitations we consider the overall major goals of this project as successfully fulfilled.