

Výroční zpráva Ústavu dědičných metabolických poruch

1. LF UK a VFN za rok 2009

1. Významné akce pořádané pod záštitou děkana 1. LF UK

- 7th International Conference on Homocysteine Metabolism, Praha, červen 2009. Této významné mezinárodní konference se účastnilo 220 odborníků z různých evropských zemí, USA, Austrálie a dalších zemí. V. Kožich byl předsedou vědeckého organizačního výboru této konference.

2. Nejvýznamnější zahraniční akce a styky našeho pracoviště:

- Zvané přednášky:
 - M. Elleder: Pathology and pathophysiology in Fabry disease, Advanced Training on Anderson-Fabry disease, Prague, March 2009
 - J. Ledvinová: Testing for Fabry disease, Advanced Training on Anderson-Fabry disease, Prague, April 2009
 - J. Ledvinová: Reliability of determination of alpha-galactosidase A activity for diagnosis of Fabry disease, European Consensus on Diagnostics in Fabry Disease, Berlin (Germany), July 2009
 - L. Kuchař: Changed isoform profiles in sphingolipid storage disorders: a new pre-diagnostic tool. European Consensus on Diagnostics in Fabry Disease, Berlin (Germany), July 2009
 - H. Trešlová: Mutation analysis: The second part of the gold standard for diagnosis of Fabry disease, European Consensus on Diagnostics in Fabry Disease, Barcelona (Spain), November 2009
 - V. Kožich: Remethylation Defects MTHFR, Methionine Synthase Deficiency (Cbl E & G). International Fulda-Symposium – Homocysteine, Folate and Cobalamin Disorders, Fulda, November 2009
 - Z. Kostrouch: Whole proteome proteomics in *C. elegans*, CNRS-UCBL UMR 5534, Le Centre de lutte contre le cancer Léon Bérard and L'Université Claude Bernard, Lyon, November 2009
 - M. Kostrouchová: Regulation of gene expression by nuclear hormone receptors in *C. elegans*, CNRS-UCBL UMR 5534, Le Centre de lutte contre le cancer Léon Bérard and L'Université Claude Bernard, Lyon, November 2009
 - M. Kostrouchova and Z. Kostrouch: NHRs in *C. elegans*: Versatile regulators of Species Specific Needs, Department of Cell Biology, Tor Vergata University, Rome, December 2009
 - S. Kmoch: Case Study of Patients with Unexplained Mental Retardation, Analysis with high-resolution SNP microarrays; Use of microarrays in cytogenetics research, Medizinischen Hochschule Hannover
 - S. Kmoch: Dominant renin gene mutations associated with early-onset hyperuricemia, anemia and chronic kidney disease; Wake Forest University School of Medicine, NC, USA

- S. Kmoch : Treasure your exception, unique challenges of rare genetic diseases; Wake Forest University School of Medicine, NC, USA
- Významná zahraniční spolupráce
 - Pracovníci ÚDMP dlouhodobě spolupracují na řešení různých projektů s významnými zahraničními pracovišti (Prof. K. Harzer, Tübingen; Prof. E. Paschke, Graz; Prof. Mudd, NIH, Bethesda; Prof. J. Kraus, Denver; Hans Aerts, AMC Amsterdam, C. Godinot, Lyon; A.Bleyer, Wake Forest University; David Patterson, Denver; Laboratory of Molecular Biology, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, NIH, Bethesda, MA; Department of Experimental Medicine, University of L'Aquila, Italy; Department of Anatomy, Department of Public Health, II University of Rome „Tor Vergata”, Rome; Le Centre de lutte contre le cancer Léon Bérard and L'Université Claude Bernard, Lyon.), přičemž významná část výzkumných aktivit se realizuje přímo na půdě ÚDMP (K.Fantur, Medical University of Graz).
 - Pracovníci ÚDMP jsou členy výborů významných mezinárodních společností: SSIEM, ERNDIM, QC ESHG (V. Kožich), ESGLD (M. Hřebíček), RNGC (M. Elleder, L. Dvořáková, S. Kmoch).
 - Významné je rovněž hostování našich pracovníků v zahraničí: R. Dobrovolný - Department of Genetics and Genomic Sciences, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY.
 - J. Sikora se jako pozvaný asistent zúčastnil kurzu EMBO Course on Light Microscopy in Living Cells na Instituto Gulbenkian de Ciencia v portugalském Oeiras.
 - Francouzské velvyslanectví v Praze si vyžádalo návštěvu pracoviště pro Dr. Olivier Cuvilliera, Ph.D, Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale, Toulouse, předního odborníka v oblasti signalizace sfingolipidů.

3. Vědecká činnost studentů včetně postgraduálních studentů na našem pracovišti

- Na pracovišti vypracovávají diplomové práce studenti PřF UK a VŠCHT. V roce 2009 obhájil diplomovou práci student VŠCHT Vojtěch Jurga.
- Na 10. SVK v pregraduální teoretické sekci získali ocenění P. Mikoláš za práci GEI-8: Caenorhabditis elegans homologue of nuclear hormone corepressor NCoR a V. Jurga za práci Konformační stabilita cystathionin- β -synthasy a jejích mutantů.
- Pracoviště je významným školícím místem v postgraduálním studiu, t. č. je v aktivním studiu 23 doktorandů; v roce 2009 úspěšně ukončili Ph.D. studium Ing. P. Vyleťal, Ing. M. Pohludka a RNDr. A. Čížková. Doktorandi se aktivně účastní tuzemských i zahraničních sympózií a tréninkových kurzů.
- Pracoviště zapojuje studenty bakalářského a magisterského studia biologického, biochemického a lékařského zaměření do výzkumné práce v rámci nově zavedeného programu Molekulární biologie – příprava k Ph.D. studiu. V programu je zapojeno 14 studentů.

4. Výuka na klinických pracovištích – nové programy a nové učební pomůcky a podmínky pro výuku, E-learning

- V. Kožich a M. Hřebíček se podíleli na zavedení nového kurzu patobiochemie ve spolupráci s ÚBEO a ÚLB.

- M. Kostrouchová a Z. Kostrouch zavedli nové programy Molekulární biologie – příprava k Ph.D. studiu a Integrovaná patologie a biologie.

5. Klinická medicína

- Na pracovišti byl k 1. 10. 2009 spuštěn celoplošný novorozenecký screening deseti dědičných metabolických poruch metodou tandemové hmotnostní spektrometrie, předpokládaný počet vyšetřených novorozenců bude ročně činit cca 80 000. Pracoviště se podílelo na proškolení neonatologů a na přípravě internetových stránek www.novorozeneckyscreening.cz.
- Informace o výsledcích z novorozeneckého a selektivního screeningu za rok 2009 budou k dispozici k 28. 2. 2010.
- Pracoviště se účastní mezinárodní kontroly kvality v oblastech stanovení metabolitů, DNA sekvenování a enzymologické diagnostiky; ve všech kontrolních schématech splňuje předepsaná kritéria.

6. Významná ocenění (mimo fakultní)

- Doktorandka M. Živná získala Bolzanovu cenu za práci Studium molekulární podstaty familiárních hyperurikemií.
- Doktorandka A. Čížková získala cenu Společnosti lékařské genetiky ČLS JEP za nejlepší publikaci v roce 2008.
- Postery Abnormal processing of uromodulin (UMOD) in Fabry disease patients reflects kidney tubular cell storage alternation and is reversible by enzyme replacement therapy (P. Vyleťal) a poster Studium vztahu genotypu a fenotypu u deficitu adenylosukcinátlyázy (V. Škopová, M. Zikánová, H. Hůlková a S. Kmoch) získaly ocenění za nejlepší poster na 24. pracovních dnech Dědičné metabolické poruchy v květnu 2009.
- Antonín Brož se účastnil soutěže pořádané PřF UK „Věda je krásná“ a se svým 3D obrázkem z konfokálního mikroskopu obsadil 3. místo

7. Jiné významné události

- Pracoviště v roce 2009 oslavilo 15 let od svého vzniku. Při této příležitosti byl 9. prosince uspořádaný půldenní seminář v Purkyňově ústavu, který přiblížil historii i současnost ÚDMP a představil vizi do budoucna.
- Pracovníci ÚDMP objevili nový gen podmiňující závažné dědičně podmíněné onemocnění ledvin – viz práci Živná et. al.: Dominant renin gene mutations associated with early-onset hyperuricemia, anemia, and chronic kidney failure. *Am J Hum Genet.* 2009 Aug;85(2):204-13. Epub 2009 Aug 6.
- M. Kalbáčová a S. Kmoch se podíleli na objevu, kterému byl přidělen evropský patent č. WO/2009/149673 - Method of making arranged cell structures.

8. Publikační aktivita

- Pracovníci ÚDMP se podíleli na přípravě 30 publikací v odborných časopisech a jedné kapitoly v encyklopedii.
1. Živná, M., H. Hůlková, M. Matignon, K. Hodanová, P. Vyleťal, M. Kalbáčová, V. Baresová, J. Sikora, H. Blázková, J. Živný, R. Ivanek, V. Stranecký, J. Sovová, K. Claes, E. Lerut, J.P. Fryns, P.S. Hart, T.C. Hart, J.N. Adams, A. Pawtowski, M. Clemessy, J.M. Gasc, M.C. Gubler, C. Antignac, M. Elleder, K. Kapp, P. Grimbert, A.J. Bleyer, and S. Kmoch, *Dominant renin gene mutations associated with early-onset hyperuricemia, anemia, and chronic kidney failure.* *Am J Hum Genet.* 2009. 85(2): p.

- 204-13. IF 10,153
2. Kousi, M., E. Siintola, L. Dvorakova, H. Vlaskova, J. Turnbull, M. Topcu, D. Yuksel, S. Gokben, B.A. Minassian, M. Elleder, S.E. Mole, and A.E. Lehesjoki, *Mutations in CLN7/MFSD8 are a common cause of variant late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis*. Brain, 2009. 132(Pt 3): p. 810-9. IF 9,603
 3. Hofer, D., K. Paul, K. Fantur, M. Beck, F. Burger, C. Caillaud, K. Fumic, J. Ledvinova, A. Lugowska, H. Michelakakis, B. Radeva, U. Ramaswami, B. Plecko, and E. Paschke, *GM1 gangliosidosis and Morquio B disease: expression analysis of missense mutations affecting the catalytic site of acid beta-galactosidase*. Hum Mutat, 2009. 30(8): p. 1214-21. IF 7,033
 4. Feldhammer, M., S. Durand, L. Mrazova, R.M. Boucher, R. Laframboise, R. Steinfeld, J.E. Wraith, H. Michelakakis, O.P. van Diggelen, M. Hrebicek, S. Kmoch, and A.V. Pshezhetsky, *Sanfilippo syndrome type C: mutation spectrum in the heparan sulfate acetyl-CoA: alpha-glucosaminide N-acetyltransferase (HGSNAT) gene*. Hum Mutat, 2009. 30(6): p. 918-25. IF 7,033
 5. Pytlik, R., D. Stehlik, T. Soukup, M. Kalbacova, F. Rypacek, T. Trc, K. Mulinkova, P. Michnova, L. Kideryova, J. Zivny, P. Klener, Jr., R. Vesela, M. Trneny, and P. Klener, *The cultivation of human multipotent mesenchymal stromal cells in clinical grade medium for bone tissue engineering*. Biomaterials, 2009. 30(20): p. 3415-27. IF 6,646
 6. Stiburek, L., K. Vesela, H. Hansikova, H. Hulkova, and J. Zeman, *Loss of function of Sco1 and its interaction with cytochrome c oxidase*. Am J Physiol Cell Physiol, 2009. 296(5): p. C1218-26. IF 4,230
 7. Janosik, M., J. Sokolova, B. Janosikova, J. Krijt, V. Klatovska, and V. Kozich, *Birth prevalence of homocystinuria in Central Europe: frequency and pathogenicity of mutation c.1105C>T (p.R369C) in the cystathionine beta-synthase gene*. J Pediatr, 2009. 154(3): p. 431-7. IF 4,122
 8. Kalbacova, M., B. Rezek, V. Baresova, C. Wolf-Brandstetter, and A. Kromka, *Nanoscale topography of nanocrystalline diamonds promotes differentiation of osteoblasts*. Acta Biomater, 2009. IF 3,727
 9. Palecek, T., J. Bultas, M. Hajek, D. Karetova, P. Kuchynka, J. Kautzner, M. Elleder, and A. Linhart, *Association between cardiac energy metabolism and gain of left ventricular mass in Fabry disease*. Int J Cardiol, 2009. [Epub ahead of print] IF 3,121
 10. Kasper, D.C., Iqbal, F., Dvorakova, L., Zeman, J., Magner, M., Bodamer, O., Pollak, A., Herkner, K.R., Item, C.B., *Rapid and accurate denaturing high performance liquid chromatography protocol for the detection of alpha-l-iduronidase mutations causing mucopolysaccharidosis type I*. Clin Chim Acta. 2009 Nov 29. [Epub ahead of print] IF 2,960
 11. Hulkova, H., J. Ledvinova, H. Poupetova, A. Kohout, V. Malinova, and M. Elleder, *Autopsy case of Gaucher disease type I in a patient on enzyme replacement therapy. Comments on the dynamics of persistent storage process*. J Inher Metab Dis, 2009;32(4):551-559. IF 2,691
 12. Kraus, J.P., J. Hasek, V. Kozich, R. Collard, S. Venezia, B. Janosikova, J. Wang, S.P. Stabler, R.H. Allen, C. Jakobs, C.T. Finn, Y.H. Chien, W.L. Hwu, R.A. Hegele, and S.H. Mudd, *Cystathionine gamma-lyase: Clinical, metabolic, genetic, and structural*

- studies*. Mol Genet Metab, 2009. 97(4): p. 250-9. IF 2,629
13. Sabourdy, F., H. Michelakakis, A. Anastasakis, V. Garcia, I. Mavridou, M. Nieto, M.C. Pons, C. Skiadas, M. Moraitou, P. Manta, M. Elleder, and T. Levade, *Danon disease: further clinical and molecular heterogeneity*. Muscle Nerve, 2009. 39(6): p. 837-44. IF 2,594
14. Merjava, S., A. Neuwirth, V. Mandys, and K. Jirsova, *Cytokeratins 8 and 18 in adult human corneal endothelium*. Experimental Eye Research, 2009. 89(3): p. 426-431. IF 2,579
15. Merjava, S., P. Liskova, Y. Sado, P.F. Davis, N.S. Greenhill, and K. Jirsova, *Changes in the localization of collagens IV and VIII in corneas obtained from patients with posterior polymorphous corneal dystrophy*. Experimental Eye Research, 2009. 88(5): p. 945-952. IF 2,579
16. Vazna, A., C. Beesley, L. Berna, L. Stolnaja, H. Myskova, M. Bouckova, H. Vlaskova, H. Poupetova, J. Zeman, M. Magner, A. Hlavata, B. Winchester, M. Hrebicek, and L. Dvorakova, *Mucopolysaccharidosis type I in 21 Czech and Slovak patients: mutation analysis suggests a functional importance of C-terminus of the IDUA protein*. Am J Med Genet A, 2009. 149A(5): p. 965-74. IF 2,555
17. Kuchar, L., J. Ledvinova, M. Hrebicek, H. Myskova, L. Dvorakova, L. Berna, P. Chrastina, B. Asfaw, M. Elleder, M. Petermoller, H. Mayrhofer, M. Staudt, I. Krageloh-Mann, B.C. Paton, and K. Harzer, *Prosaposin deficiency and saposin B deficiency (activator-deficient metachromatic leukodystrophy): report on two patients detected by analysis of urinary sphingolipids and carrying novel PSAP gene mutations*. Am J Med Genet A, 2009. 149A(4): p. 613-21. IF 2,555
18. Krijt, J., A. Duta, and V. Kozich, *Determination of S-Adenosylmethionine and S-Adenosylhomocysteine by LC-MS/MS and evaluation of their stability in mice tissues*. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2009. 877(22): p. 2061-6. IF 2,500
19. Brejchova, K., P. Liskova, E. Hrdlickova, M. Filipec, and K. Jirsova, *Matrix metalloproteinases in recurrent corneal melting associated with primary Sjorgen's syndrome*. Molecular Vision, 2009. 15(253): p. 2364-2372. IF 2,464
20. Cejkova, J., T. Ardan, C. Cejka, J. Malec, K. Jirsova, M. Filipec, E.R. Ickova, D. Dotielova, and B. Brunova, *Ocular surface injuries in autoimmune dry eye. The severity of microscopical disturbances goes parallel with the severity of symptoms of dryness*. Histology and Histopathology, 2009. 24(10): p. 1357-1365. IF 2,194
21. Nejepinska, J., K. Juklova, and K. Jirsova, *Organ culture, but not hypothermic storage, facilitates the repair of the corneal endothelium following mechanical damage*. Acta Ophthalmol, 2009. IF 2,138
22. Rezek, B., E. Ukraintsev, L. Michalikova, A. Kromka, J. Zemek, and M. Kalbacova, *Adsorption of fetal bovine serum on H/O-terminated diamond studied by atomic force microscopy*. Diamond and Related Materials, 2009. 18(5-8): p. 918-922. IF 2,092
23. Kromka, A., B. Rezek, M. Kalbacova, V. Baresova, J. Zemek, C. Konak, and M. Vanecek, *Diamond Seeding and Growth of Hierarchically Structured Films for Tissue Engineering*. Advanced Engineering Materials, 2009. 11(7): p. B71-B76. IF 1,506
24. Malinova, V., H. Poupetova, L. Dvorakova, and J. Zeman, *Enzyme replacement therapy for Gaucher disease in twin pregnancy*. Int J Gynaecol Obstet, 2009. 106(1): p. 64-6. IF 1,228
25. Broz, A., V. Baresova, A. Kromka, B. Rezek, and M. Kalbacova, *Strong influence of*

hierarchically structured diamond nanotopography on adhesion of human osteoblasts and mesenchymal cells. Physica Status Solidi a-Applications and Materials Science, 2009. 206(9): p. 2038-2041. IF 1,205

26. Babchenko, O., A. Kromka, K. Hruska, M. Kalbacova, A. Broz, and M. Vanecek, *Fabrication of nano-structured diamond films for SAOS-2 cell cultivation*. Physica Status Solidi a-Applications and Materials Science, 2009. 206(9): p. 2033-2037. IF 1,205
27. Kalbacova, M., A. Broz, O. Babchenko, and A. Kromka, *Study on cellular adhesion of human osteoblasts on nano-structured diamond films*. Physica Status Solidi B-Basic Solid State Physics, 2009. 246(11-12): p. 2774-2777. IF 1,166
28. Ukraintsev, E., B. Rezek, A. Kromka, A. Broz, and M. Kalbacova, *Long-term adsorption of fetal bovine serum on H/O-terminated diamond studied in situ by atomic force microscopy*. Physica Status Solidi B-Basic Solid State Physics, 2009. 246(11-12): p. 2832-2835. IF 1,166
29. Michalikova, L., B. Rezek, A. Kromka, and M. Kalbacova, *CVD diamond films with hydrophilic micro-patterns for self-organisation of human osteoblasts*. Vacuum, 2009. 84(1): p. 61-64. IF 1,114
30. Rezek, B., L. Michalikova, E. Ukraintsev, A. Kromka, and M. Kalbacova, *Micro-Pattern Guided Adhesion of Osteoblasts on Diamond Surfaces*. Sensors, 2009. 9(5): p. 3549-3562. IF 1,070
31. Kostrouchova, M., *Contributor - Valproic acid*, in *Encyclopedia of Cancer*, S. Manfred Schwab, Editor, 2nd ed., Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 2009, p. 3137 – 3140.

9. Různé

- Pracovníci ÚDMP jsou členy edičních rad časopisů – V. Kožich (Journal of Inherited Metabolic Disease, communicating editor), Z. Kostrouch (Folia Biologica, communicating editor).
- V. Kožich a P. Chrastina jsou organizátory kontroly kvality práce laboratoří v oboru biochemická genetika v rámci mezinárodní společnosti ERNDIM.

V Praze dne 28. ledna 2009

Doc. MUDr. Viktor Kožich, CSc.
Přednosta ÚDMP

Vypracoval:

Bc. Andrej Kutarňa