

01. MAPPING DISABILITY IN MYELIN OLIGODENDROCYTE GLYCOPROTEIN-ANTIBODY DISEASE USING ADVANCED NEUROIMAGING

Supervisor: Maciej Juryńczyk, MD PhD
Laboratory: Laboratory of Brain Imaging
www: <https://lobi.nencki.edu.pl/>

Background

We seek a highly motivated individual to join us in studying structural underpinnings of neurological disability in patients with myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG)-antibody disease (MOGAD). The project received funding for 48 months.

MOGAD is a newly recognized autoimmune inflammatory disease of the brain, spinal cord and the optic nerve caused by antibodies directed against the MOG peptide present on myelin sheaths. While initial prevalence was estimated at 2.5/100,000, MOGAD has been increasingly diagnosed in the last few years in both children and adults thanks to the advancements in antibody detection and the publication of first diagnostic criteria in 2023. MOGAD occurs with similar frequency in males and females, regardless of the ethnicity, and typically presents with severe attacks of inflammation to the nervous system causing loss of vision, weakness, loss of sensation, altered mental state or inability to pass urine. While the response to early anti-inflammatory treatment is often beneficial, many patients are left with long-term problems related to vision, sensation, bladder, bowel and sexual function. Due to the recent recognition of MOGAD as a separate disease the underlying cause of disability in MOGAD is not yet fully understood. For example, it is unclear whether bladder symptoms result from lesion to the conus terminalis, which is the lowest part of the spinal cord including centers for passing urine, or from the lesion located above the conus affecting nerve tracts controlling these centers. It is also unclear whether disability results only from the local damage during the acute disease attack because the recovery is incomplete or is a consequence of a more extensive process spreading along the nerves or from one nerve fibre to another through a synaptic junction. Finally it is not known whether disability in MOGAD patients may progress in patients who appear to be clinically stable and do not have new attacks of inflammation.

Aim

We are planning a research study that will help fill in these knowledge gaps about MOGAD. We will include 45 patients with MOGAD and 30 healthy controls matched according to age and sex, who will be studied at the project start and then after 24 months with dedicated disability questionnaires related to bladder, bowel and sexual function and with high-detail 3-Tesla magnetic resonance imaging (MRI) of the brain and the spinal cord. We will also use some information related to disease course and the vision from patient's clinical files. Using advanced imaging methods which are currently not in clinical use we will be able to measure the density of nerve fibres and myelin sheaths in different parts of the brain and the spinal cord to study in detail the real consequences of MOGAD for the patients' nervous system. In particular we want to know (1) whether MOGAD patients who had attacks of inflammation in

the optic nerve also lose their nerve fibers further in the visual pathway in the brain and in the visual cortex, (2) those who had attack in the spinal cord with weakness and loss of sensation in the arms and legs do they also have changes which spread to the brain and to the parts of the cortex responsible for movements or sensations (3) which parts of the spinal cord and the brain responsible for bladder, bowel control and sexual function are damaged in MOGAD patients who have problems with these functions, (4) do we see progressive loss of neurons or myelin in MOGAD patients who are stable and do not have new disease attacks. We believe that answering these questions is extremely important as it can help us identify MRI parameters that correlate best with patients' problems, such as lack of bladder control, and therefore could be used in the near future in clinical trials with new drugs repairing damaged nervous system in MOGAD patients. We will also learn what type of treatment strategy would be most suitable for MOGAD patients – only limited to when the disease is active or also supporting the later stages of the disease to block a more progressive element. We therefore hope to inspire approaches that will help maximise recovery in this often devastating and increasingly diagnosed disease.

Requirements

- Applicant should have a diploma in medicine or a Bachelor's degree (e.g. biology, psychology, biotechnology, physics, neurosciences), and a strong interest in neuroimaging and neurological disease with its underlying pathomechanisms,
- the candidate should have good computational skills and be highly motivated to develop them further in neuroimaging techniques, including brain and spinal cord segmentation, volumetry, microstructural assessment using diffusion models, image post-processing, and statistics,
- they should have excellent speaking and writing English skills allowing for drafting manuscripts and oral presentations at international conferences,
- candidates with fluency in Polish will be preferred as they will be involved signing informed consent, scanning subjects and filling in questionnaires,
- they should have documented experience in carrying out research and data analysis and/or programming (Matlab, Python), ideally as first author or co-author of research articles or conference papers.

The student will have a support of the supervisor who is clinical neurologist and scientist with expertise in MOGAD studies, and MRI engineer skilled in neuroimaging analysis. Laboratory of Brain Imaging is equipped with state of the art 3-Tesla MRI scanner and has a strong track of performing and publishing MRI research studies. For more information regarding the fellowship please contact Dr Jurynczyk: m.jurynczyk@nencki.edu.pl

01. MAPOWANIE NIESPRAWNOŚCI W CHOROBY Z PRZECIWCIAŁAMI PRZECIWKO GLIKOPROTEINIE OLIGODENDROCYTÓW MIELINY ZA POMOCĄ ZAAWANSOWANEGO NEUROOBRAZOWANIA

Promotor: Dr hab. n. med. Maciej Juryńczyk

Pracownia: Obrazowania Mózgu

www: <https://lobi.nencki.edu.pl/>

Opis

Poszukujemy ambitnej i zmotywowanej osoby na 4-letnie stypendium doktoranckie do projektu z pogranicza neuroobrazowania, neurologii klinicznej i biologii chorób układu nerwowego dotyczącego choroby z przeciwciałami przeciwko glikoproteinie oligodendrocytów mieliny (MOGAD).

MOGAD to nowo opisana autoimmunologiczna zapalna choroba mózgu, rdzenia kręgowego i nerwów wzrokowych spowodowana obecnością przeciwciał skierowanych przeciwko białku MOG obecnym na osłonkach mielinowych. Podczas gdy częstość występowania MOGAD pierwotnie była oceniana na 2.5 przypadków na 100,000 osób, w ostatnich latach choroba ta jest coraz częściej rozpoznawana zarówno u dzieci jak i dorosłych ze względu na rozwój metod wykrywania przeciwciał oraz pierwsze kryteria diagnostyczne tej choroby opublikowane w 2023 r. MOGAD z podobną częstością dotyka obu płci, występuje niezależnie od rasy etnicznej i zwykle objawia się atakami nasilonego zapalenia układu nerwowego, które powoduje utratę widzenia, osłabienie siły mięśniowej, utratę czucia, zaburzenia świadomości lub trudności w oddawaniu moczu. Podczas gdy odpowiedź na szybko włączone leczenie jest często korzystna, wielu pacjentów jest trwale niesprawnych zwłaszcza w zakresie wzroku, czucia, funkcji pęcherza moczowego, motoryki jelit i funkcji seksualnych. Ze względu na to, iż MOGAD został niedawno scharakteryzowany jako oddzielna choroba, podłoże niesprawności u pacjentów nie zostało jeszcze w pełni wyjaśnione. Nie wiadomo na przykład, czy objawy pęcherzowe wynikają z uszkodzenia końcowej części rdzenia kręgowego, gdzie znajdują się ośrodki oddawania moczu, stolca i funkcji seksualnych, czy z uszkodzenia powyżej stożka dotyczącego włókien nerwowych kontrolujących te ośrodki. Nie jest również jasne czy niesprawność wynika tylko z lokalnego uszkodzenia w miejscu ataku zapalenia czy jest konsekwencją bardziej rozległego procesu szerzącego się wzdłuż nerwów lub z jednego włókna nerwowego na następne przez złącze synaptyczne. Trwa również dyskusja, czy niesprawność u pacjentów z MOGAD może postępująco postępować, pomimo iż wydają się oni stabilni klinicznie, tzn. nie mają nowych ataków choroby.

Cel projektu

Planujemy badanie naukowe, które pozwoli wypełnić te i inne luki dotyczące wiedzy na temat MOGAD. Do badania włączymy 45 pacjentów z MOGAD i 30 zdrowych osób z obiema grupami dopasowanymi pod względem płci i wieku. Uczestnicy badania będą dwukrotnie oceniani (na początku badania i po 24 miesiącach) za pomocą kwestionariuszy objawów pęcherzowych,

dotyczących motoryki jelit i funkcji seksualnych oraz przy użyciu wysoko rozdzielczego 3-Teslowego aparatu rezonansu magnetycznego mózgu i rdzenia kręgowego. W analizie wykorzystamy również dane z historii choroby dotyczące przebiegu choroby oraz funkcji wzrokowych. Przy użyciu zaawansowanych metod neuroobrazowania, które obecnie nie są dostępne w praktyce klinicznej, będziemy mierzyć gęstość włókien nerwowych oraz osłonek mielinowych w różnych częściach mózgu i rdzenia kręgowego, aby szczegółowo poznać konsekwencje MOGAD dla układu nerwowego pacjentów. Chcielibyśmy zwłaszcza się dowiedzieć, (1) czy pacjenci z MOGAD, którzy mieli ataki zapalenia w nerwie wzrokowym tracą również włókna nerwowe w drodze wzrokowej w mózgu oraz w korze wzrokowej, (2) pacjenci, którzy mieli ataki zapalenia w rdzeniu kręgowym powodujące osłabienie kończyn i problemy z czuciem, mają zmiany szerzące się na włókna nerwowe w mózgu i do części kory mózgowej odpowiedzialnej za ruch i czucie, (3) które części rdzenia kręgowego i mózgu odpowiedzialne za kontrolę pęcherza moczowego, motorykę jelit i funkcje seksualne są uszkodzone u pacjentów z MOGAD, którzy mają problemy z tymi funkcjami, (4) czy pacjenci z MOGAD którzy są stabilni, nadal tracą stopniowo włókna nerwowe, mimo iż nie mają nowych ataków choroby. Uważamy, iż odpowiedź na te pytania ma kluczowe znaczenie, ponieważ pozwoli zidentyfikować parametry rezonansowe, które korelują ze stopniem niesprawności u pacjentów z MOGAD dotyczącym poszczególnych funkcji. Takie odkrycie będzie miało praktyczne znaczenie, ponieważ parametry takie mogłyby zostać wykorzystane w badaniach klinicznych jako punkty końcowe mierzące skuteczność leków naprawiających uszkodzony układ nerwowy u pacjentów z MOGAD. Dowiemy się ponadto, jaki rodzaj strategii terapeutycznej byłby najlepszy dla pacjentów z MOGAD – tylko skupiony na fazie ostrego zapalenia czy także działający w późniejszych stadiach choroby, gdzie miałby hamować powoli postępujący element choroby. Mamy nadzieję, że nasze badanie stanie się podstawą opracowania metod zwiększających szansę na powrót do pełnego zdrowia w tej ciężkiej, coraz częściej rozpoznawanej chorobie.

Wymagania

- tytuł lekarza lub magistra biologii/psychologii/biotechnologii/fizyki lub nauk pokrewnych,
- zainteresowanie tematyką doktoratu (pogranicze neuroobrazowania, neurologii klinicznej i biologii chorób układu nerwowego),
- umiejętności obliczeniowe oraz wysoka motywacja do ich rozwijania w zakresie technik i analizy neuroobrazowania (segmentacja struktur mózgu i rdzenia kręgowego i ocena ich objętości, modele oceny dyfuzji, post-processing obrazów rezonansowych i in.) oraz w statystyce,
- umiejętności interpersonalne pozwalające na pracę w zespole oraz z pacjentami neurologicznymi (umawianie skanów, pomoc w wypełnianiu kwestionariuszy niesprawności),
- bardzo dobra znajomość języka angielskiego w mowie i piśmie pozwalająca na pisanie abstraktów, manuskryptów i prezentacje ustne w języku angielskim,
- udokumentowane doświadczenie w prowadzeniu badań oraz analizie danych eksperymentalnych (z zakresu medycyny, psychologii, neuro-obrazowania, lub

dziedzin pokrewnych) i/lub programowaniu (np. Matlab, Python), współautorstwo artykułów naukowych, doniesień konferencyjnych.

Stypendysta/-ka będzie miał/-a wsparcie promotora z wieloletnim doświadczeniem naukowym w badaniu MOGAD oraz chorób neuroimmunologicznych, a także promotora pomocniczego – inżyniera z ekspertyzą w metodach zaawansowanego neuroobrazowania. Pracownia Obrazowania Mózgu dysponuje nowoczesnym 3-Teslowym skanerem rezonansowym oraz ma wieloletnie doświadczenie w badaniach naukowych z użyciem neuroobrazowania. Więcej informacji: Dr Jurynczyk m.jurynczyk@nencki.edu.pl.