



PARKINSON

National Centre of Excellence in Research

Die Forschung als Schlüssel zur Präzisions-Medizin und -Prävention bei der Parkinson-Krankheit

Prof. Dr. Rejko Krüger



Parkinson-Krankheit – eine weltweite Herausforderung

Parkinson ist die **am schnellsten wachsende** neurodegenerative Erkrankung

VIEWPOINT

E. Ray Dorsey, MD
Center for Health and
Technology,
Department of
Neurology, University
of Rochester Medical
Center, Rochester,
New York.

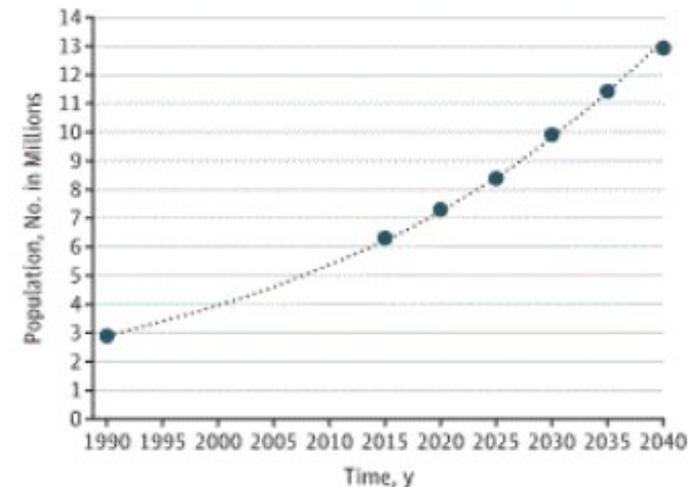
**Bastiaan R. Bloem,
MD, PhD**
Radboud University
Medical Center,
Donders Institute for
Brain, Cognition and
Behavior, Department
of Neurology,
Nijmegen,
the Netherlands.

The Parkinson Pandemic—A Call to Action

Pandemics are usually equated with infectious diseases such as Zika, influenza, and HIV. However, an imminent noninfectious pandemic, Parkinson disease (PD), requires immediate action.

Neurological disorders are now the leading cause of disability in the world.¹ Among these neurological disorders, the fastest growing is PD, whose growth is surpassing that of Alzheimer disease.¹ From 1990 to 2015, the prevalence of, and thus disability and deaths owing to, PD more than doubled.¹ The Global Burden of Disease Study estimates that 6.2 million individuals currently have PD. Because the incidence of PD increases sharply with age and because the world's population is aging, the number of individuals affected is poised for exponential growth (Figure). Conservatively applying worldwide prevalence data from a 2014 meta-analysis²

Figure. Estimated and Projected Number of Individuals With Parkinson Disease, 1990-2040



JAMA Neurol. 2018;75(1):9-10. doi:10.1001/jamaneurol.2017.3299

1. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2006 Jun;5(6):525-35.
2. Dorsey ER, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology.* 2007 Jan 30;68(5):384-6.



Was wissen wir über die Entstehung der Parkinson-Krankheit?

Genetische
Faktoren



Umwelt-
faktoren



Alter



Ernährung



Ziel der Luxemburger Parkinson Forschung:

besseres Verständnis der Ursachen und Wechselwirkungen



Behandlung der Parkinson-Krankheit

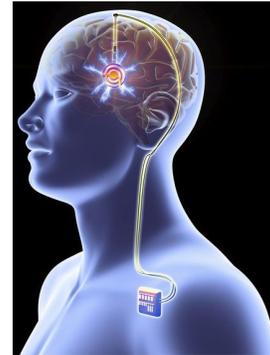
Pharmakologisch

- L-DOPA
- Dopaminagonisten
- COMT-Inhibitoren
- MAO-B Inhibitoren
- NMDA-Antagonisten
- Apomorphin
- Anticholinergica



Operativ/Interventionell

- Stimulation (STN, GPi)
- Läsion (chirurgisch, Ultraschall)



Medgadget.com



Insightec

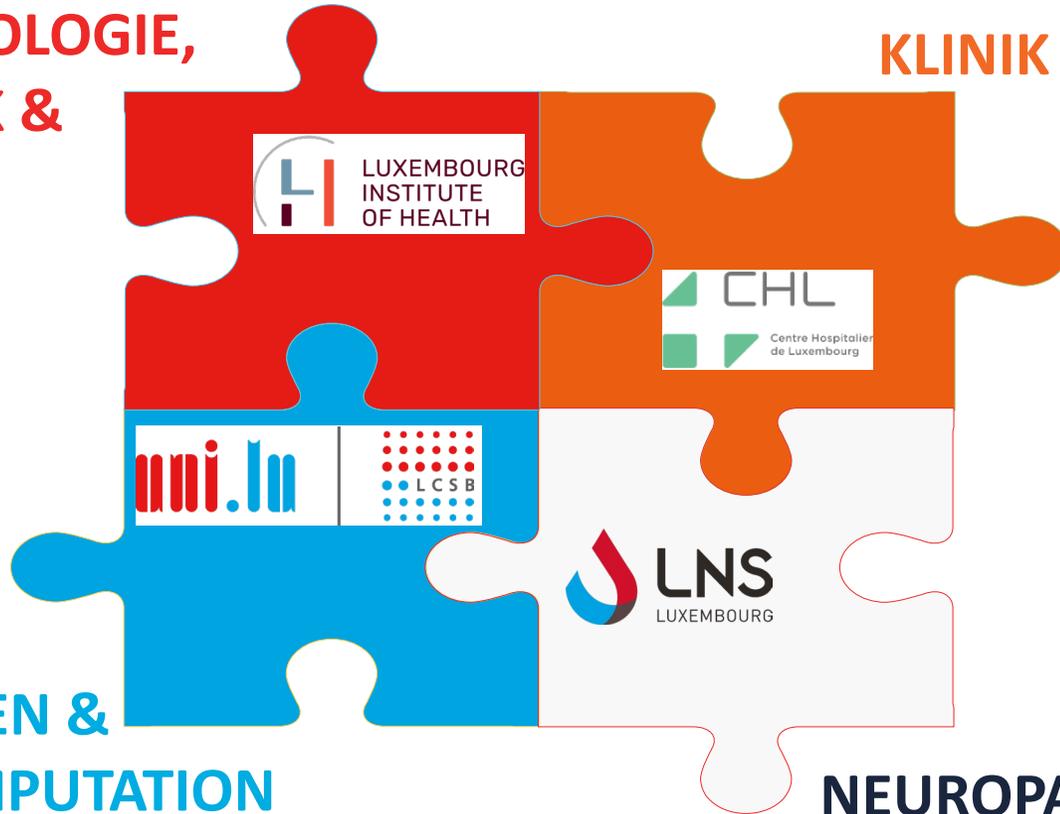


PARKINSON

National Centre of Excellence in Research

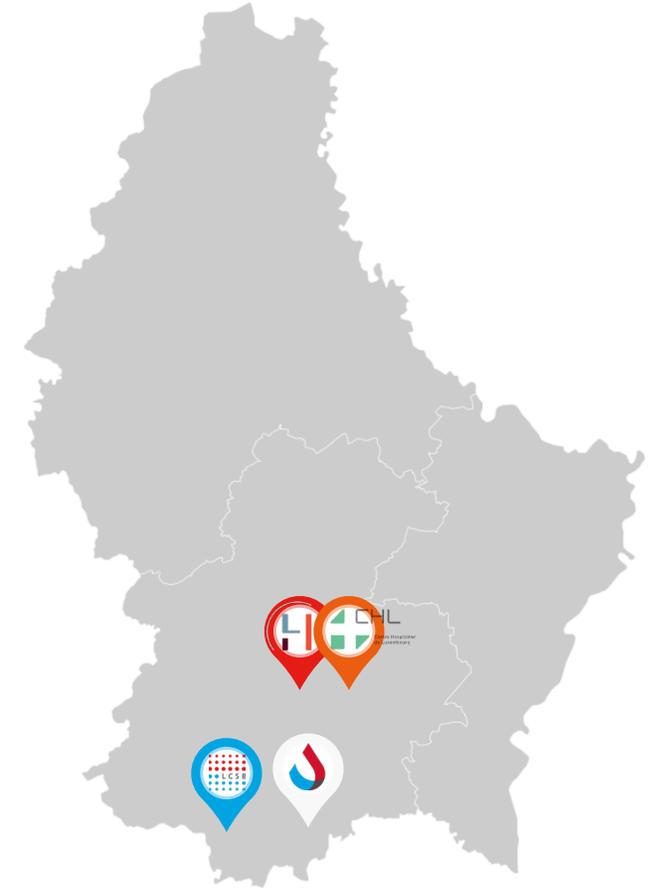
**EPIDEMIOLOGIE,
STATISTIK &
BIOBANK**

KLINIK



**DATEN &
COMPUTATION**

NEUROPATHOLOGIE



Luxembourg
National
Research Fund



Kohorten – wichtige Ressource für translationale Forschung



Menschen mit
Parkinsonismus
&

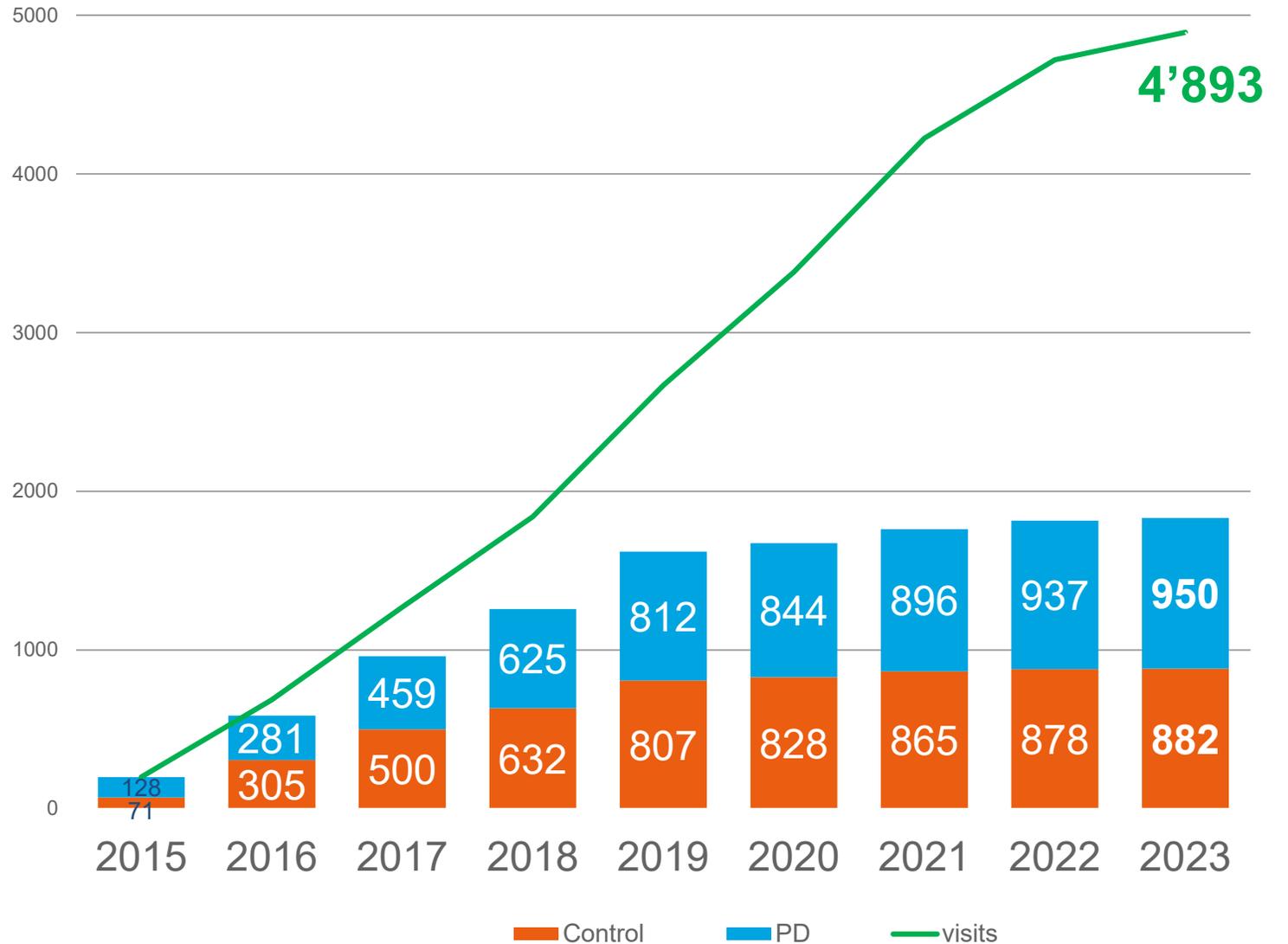


Jährlicher Follow-up

Gesunde
Kontrollpersonen



Follow-up alle 4 Jahre





Was kann die Forschung leisten?

- **Möglichkeiten zur früheren Diagnose**
 - zum Zeitpunkt der Diagnose sind mehr als die Hälfte der betreffenden Nervenzellen bereits abgestorben
- **Möglichkeiten zur ursächlichen Behandlung**
 - die Symptome der Parkinson-Krankheit können gut mit Medikamenten oder dem Hirnschrittmacher behandelt werden
 - **ABER:** bislang hat keine Behandlung bewiesen, dass sie das Voranschreiten der Erkrankung verlangsamen kann

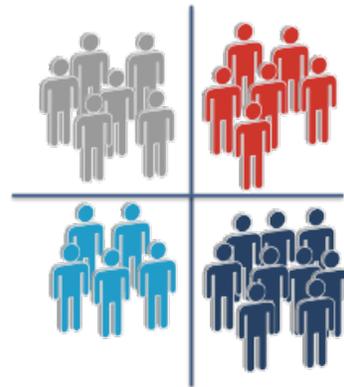
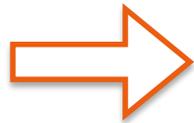


Neue Konzepte: Präzisionsmedizin

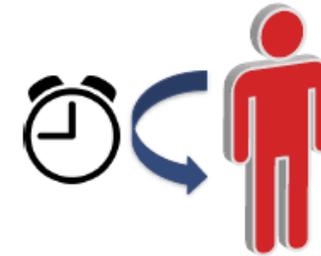
Patienten-Stratifizierung



Patient cohort



Patient Stratification = subgroups



Frühd Diagnose



Die richtige Medizin für den richtigen Patienten, *mit der richtigen Dosis und zur richtigen Zeit*

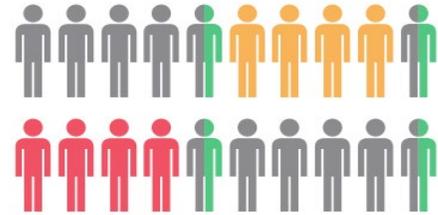
- Krankheitsmechanismen verstehen
- Wissen für neue Therapien anwenden

Präzisionsmedizin für Parkinson

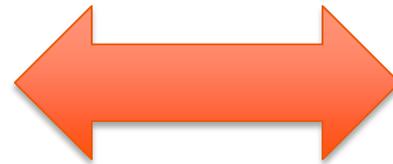


Genetische Stratifizierung für kausale Therapien

Klinische Heterogenität



Seltene monogenetische Formen von Parkinson



Translation in Therapien



Prototypen für Mechanismen-basierte Ansätze



α -Synuclein Verklumpung im Gehirn

First Appraisal of Brain Pathology Owing to A30P Mutant Alpha-Synuclein

Kay Seidel, PhD,¹ Ludger Schöls, MD,²
Silke Nuber, PhD,³

Elisabeth Petrasch-Parwez, MD,⁴

Kristin Gierga, MD,⁵ Zbigniew Wszolek, MD,⁶

Dennis Dickson, MD,⁷ Wei P. Gai, PhD, MD,⁸

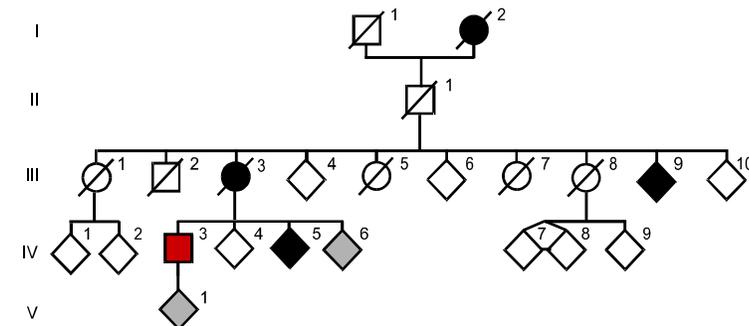
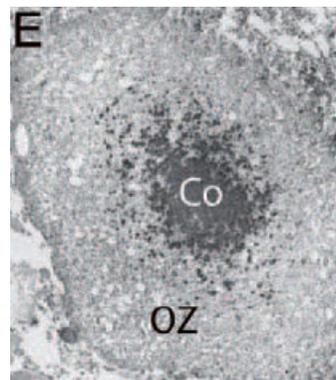
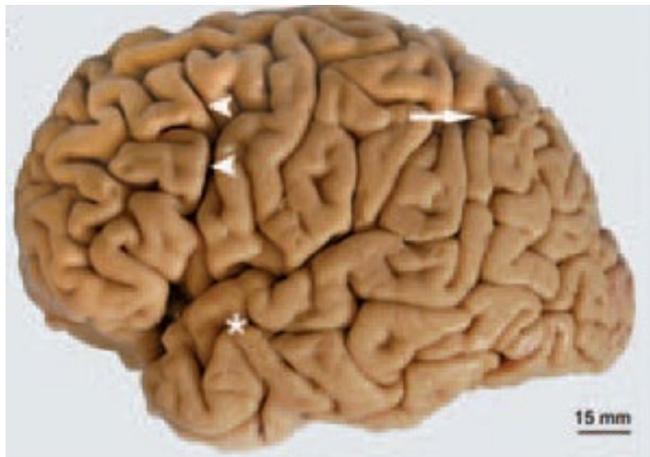
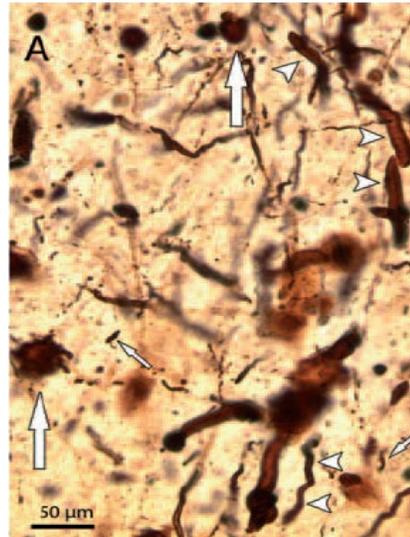
Antje Bornemann, MD,⁹ Olaf Riess, MD,³

Abdelhaq Rami, PhD,¹⁰

Wilfried F. A. den Dunnen, MD,¹¹

Thomas Deller, MD,¹ Udo Rüb, MD,¹

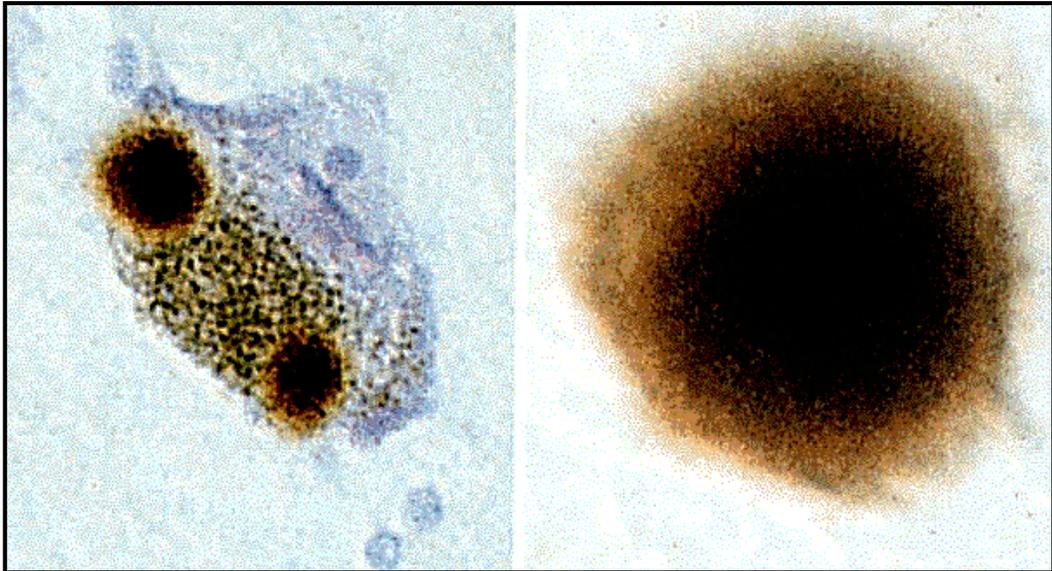
Rejko Krüger, MD²



Abundant Lewy-pathology in a carrier of the A30P mutation



α -Synuklein Verklumpung bei der typischen Parkinson-Krankheit



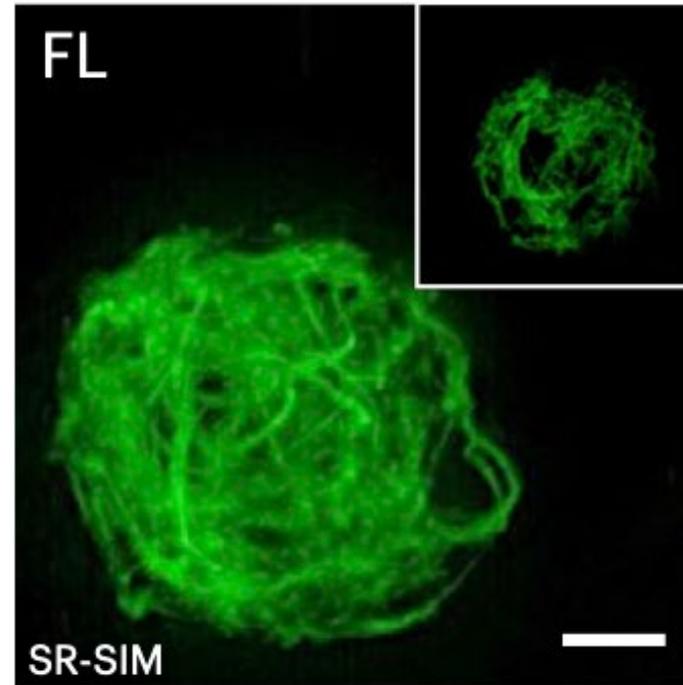
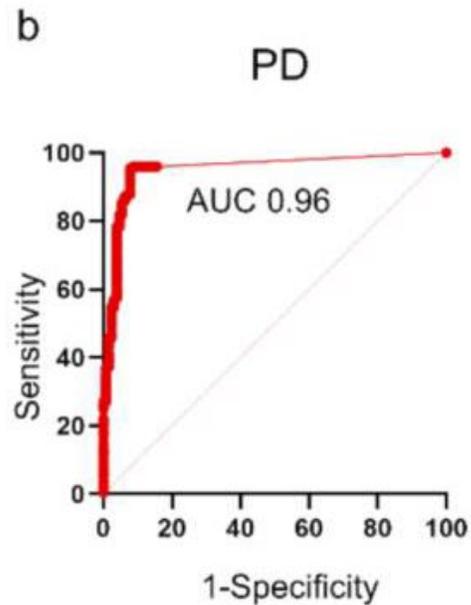
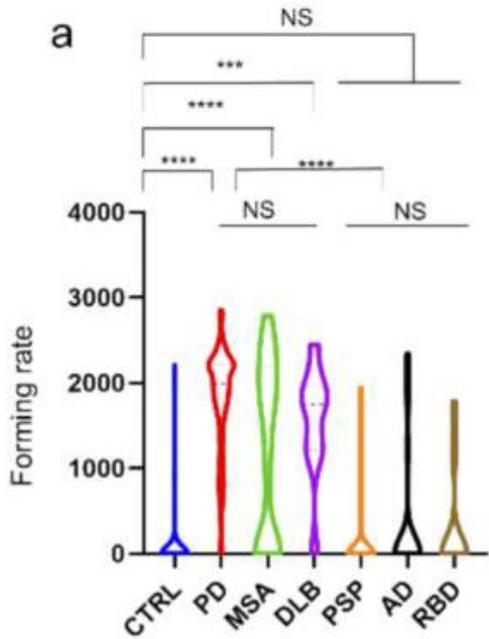
Hauptkomponente der typischen
Lewy Körperchen im Gehirn von
allen Parkinson-Patienten

Spillantini et al., 1997



α -Synuklein Verklumpung als Biomarker **im Blut**

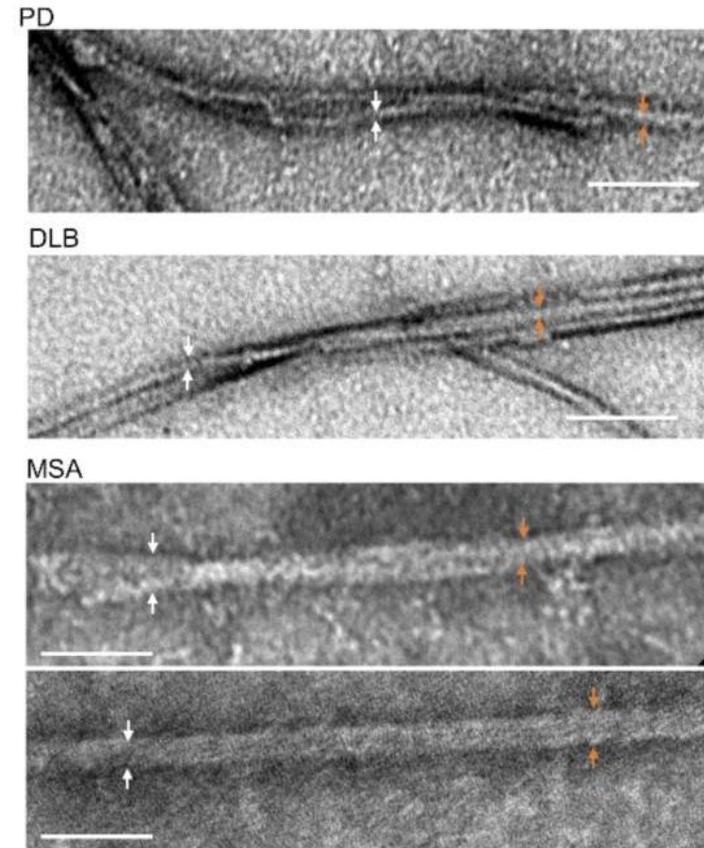
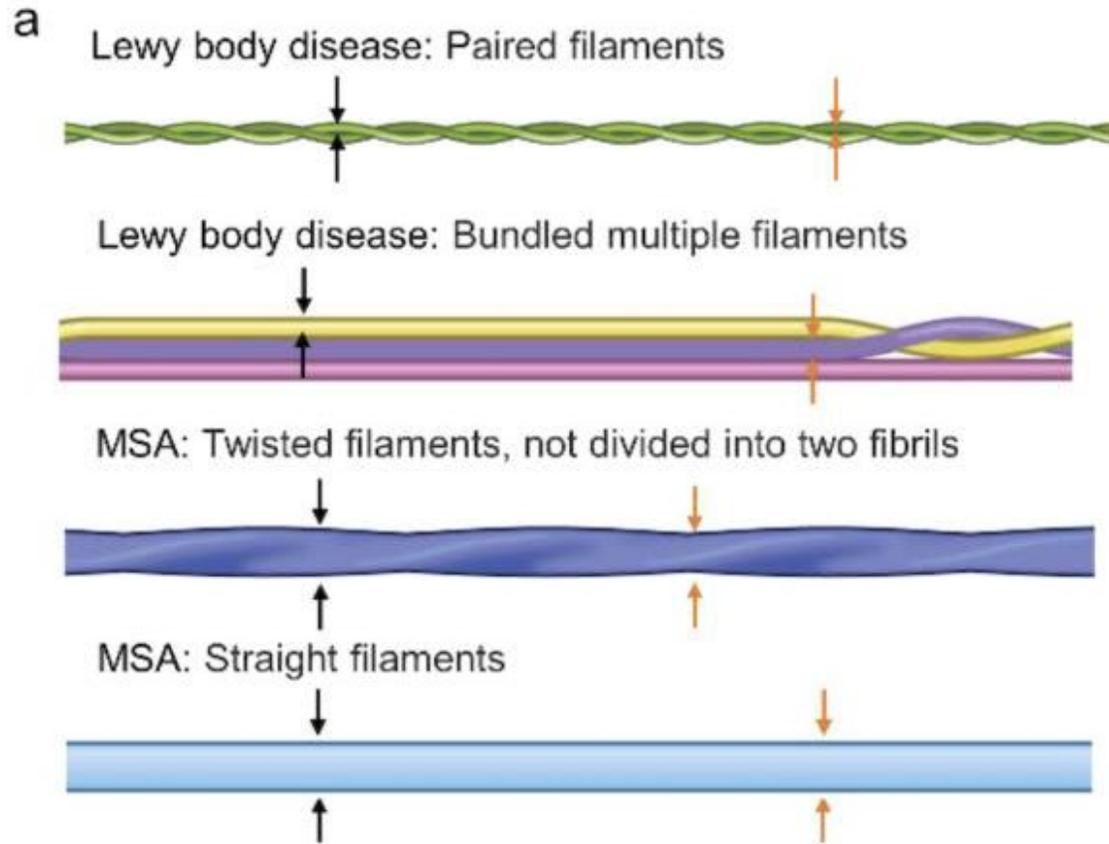
IP-basierte RT-QuIC assay (IP/RT-QuIC) -
Eine neue Methode zur Quantifizierung von α -Synuklein Fibrillen im Blut





α -Synuklein Verklumpung als Biomarker **im Blut**

Die Form der Fibrillen aus der IP/RT-QuIC Methode können verschiedene Formen von Parkinsonismus unterscheiden

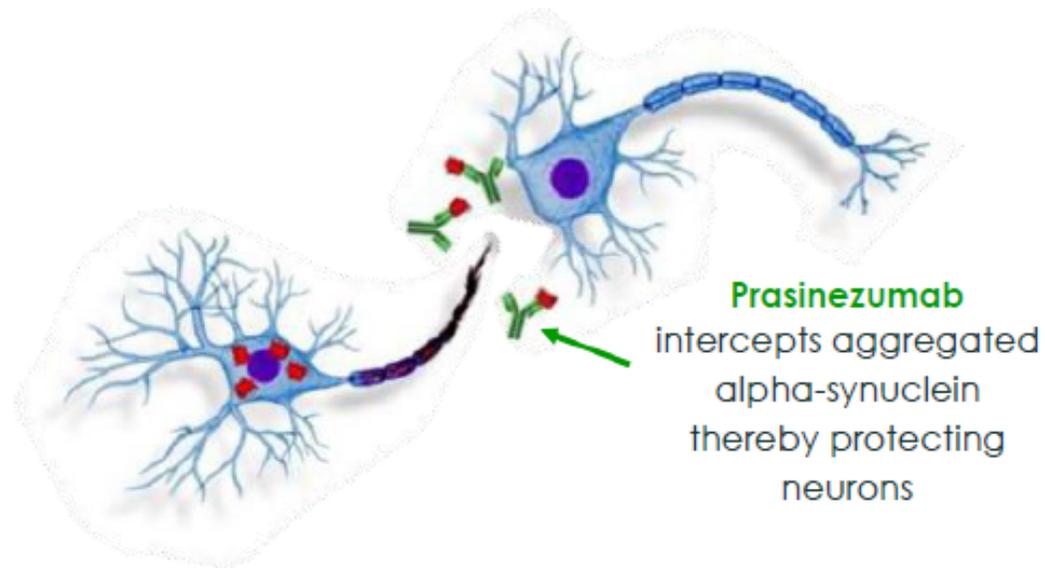




Pathologisches α -Synuklein als Therapie-Ziel

Prasinezumab – ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen α -Synuklein

No treatments exist that are able to modify the course of Parkinson's disease.
Current SoC is based on symptomatic therapies aiming at symptom management only.



- **Alpha-synuclein** is genetically and neuropathologically validated as a key target in PD
- **Prasinezumab binds aggregated alpha-synuclein with higher selectivity over monomeric alpha-synuclein**
- **Prasinezumab demonstrated efficacy in multiple in vivo and cellular α -synucleinopathy models¹⁻⁴:**
 - Reducing build-up of intracellular α -Syn pathology and protect neurons
 - Blocking cell-to-cell transmission of α -Syn
 - Protecting synapses and reduce gliosis
 - Ameliorate motor and cognitive behavioral deficits

Prasinezumab has the potential to slow disease progression by protecting neurons from toxic alpha-synuclein species

α -Syn, alpha-synuclein; CNS, central nervous system.
1. Masliah E, et al. *Neuron*. 2005; 46:857–868; 2. Masliah E, et al. *PLoS ONE*. 2011; 6:e19338; 3. Games D, et al. *J Neurosci*. 2014; 34:9441–9454; 4. Spencer B, et al. *Acta Neuropathol Commun*. 2017; 5:7; 5. Jankovic J et al. *JAMA Neurol*. 2018; 75:1206–1214; 6. Zago W., et al. Presented at ADPD 2015 International Congress.

PADOVA



Pathologisches α -Synuklein als Therapie-Ziel

Journal of Parkinson's Disease

Edited by Patrik Brundin and J. William Langston

ABOUT BOARD NEWS SUBMIT

Home

A study to evaluate the efficacy of α -synuclein-targeting therapy in early Parkinson's disease

Status: No Longer Recruiting, Ongoing

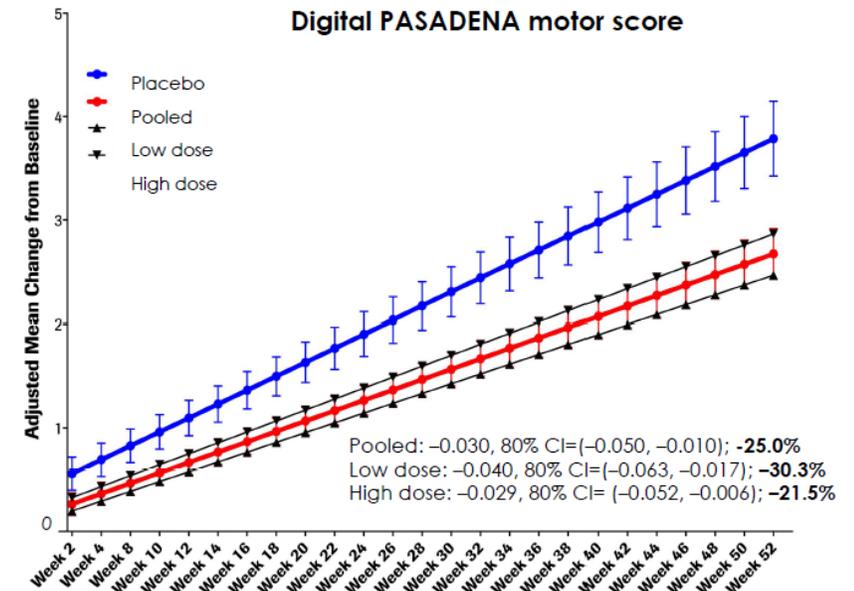
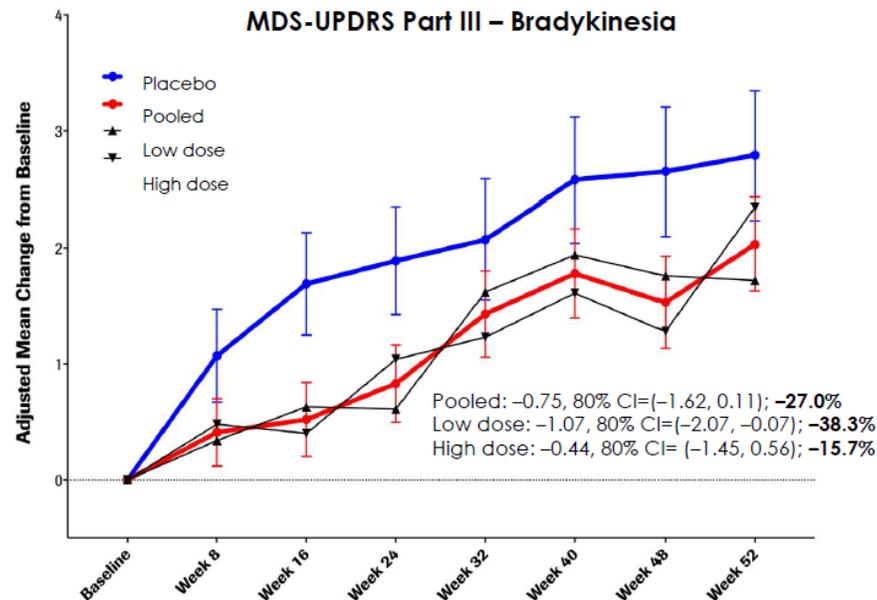
Clinicaltrials.gov identifier: NCT03100149

Sponsor: Hoffmann-La Roche

Enrollment: 300

Secondary and exploratory endpoints

Change in MDS-UPDRS Part III – bradykinesia and digital PASADENA motor score from baseline to Week 52



Reduced clinical decline in bradykinesia, confirmed by digital measures of progression (slope analysis)



Klinische Studie - **PADOVA**

Phase IIB, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study

Evaluate the efficacy and the safety of intravenous Prasinezumab in participants with early PD

- Ziel erreicht: über 575 Patienten weltweit (England, Spanien, Italien, Polen, USA, Kanada, Oesterreich, Frankreich und **Luxembourg**)
- Frühe Parkinson-Krankheit (bis zu 3 Jahre und Alter zwischen 50-85 Jahren)
- ✓ **6 Teilnehmer** aus Luxembourg





Wissenschaftlicher Impakt translationaler Forschung



GENETIK HUB

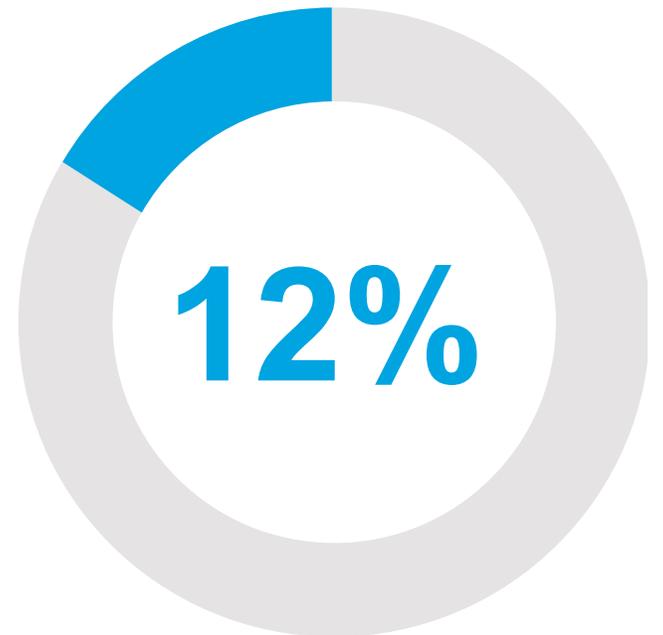
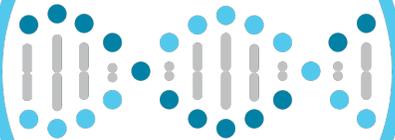


Häufigste genetische Ursache

Chromosome 1



GBA1 Gen



Gene als Eingang zur Präzisionsmedizin

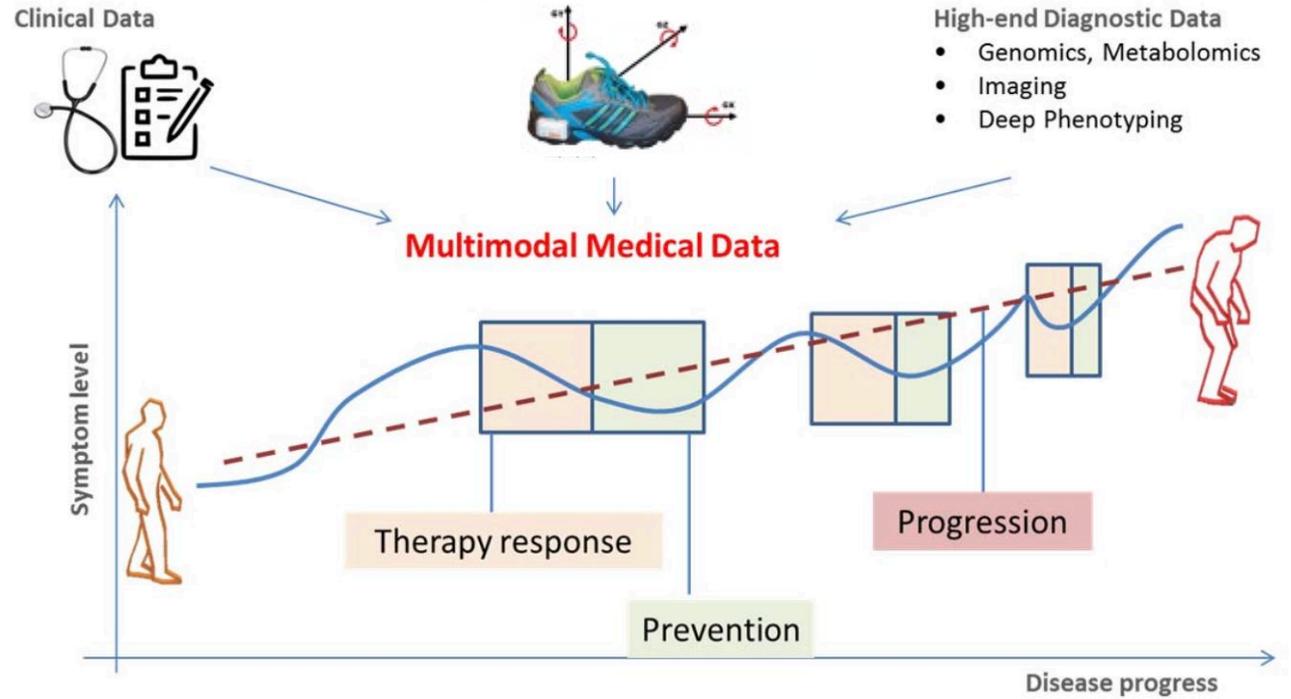


Wissenschaftlicher Impakt translationaler Forschung



GENETIK HUB

INTEGRATION DIGITALER SENSOREN





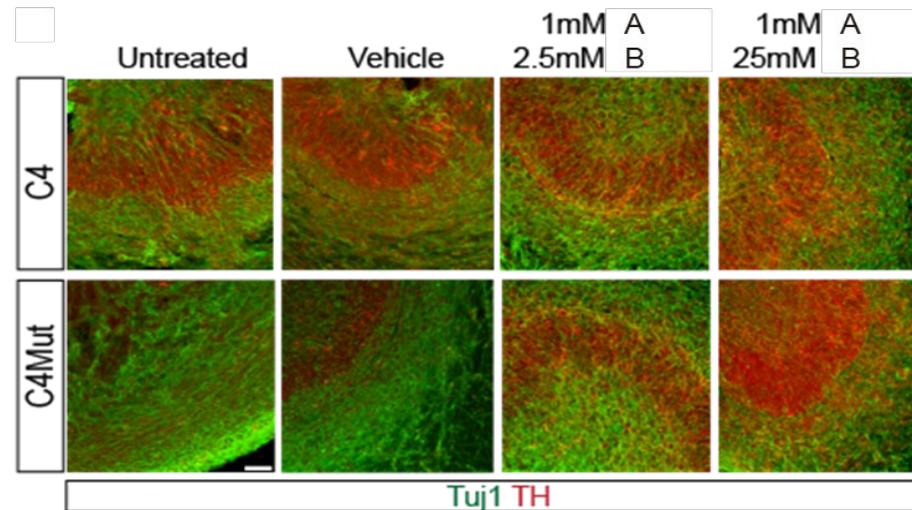
Wissenschaftlicher Impakt translationaler Forschung



GENETIK HUB

INTEGRATION DIGITALER SENSOREN

PERSONALISIERTE IN VITRO MODELLE



Boussaad et al., *Sci Transl Med*, 2020



Wissenschaftlicher Impakt translationaler Forschung



GENETICS HUB

DIGITAL SENSORS INTEGRATION

PERSONALISIERTE IN VITRO MODELLE

KLINISCHE BIOMARKER

<https://doi.org/10.1093/braincomms/fcae187>

BRAIN COMMUNICATIONS 2024; fcae187 | 1

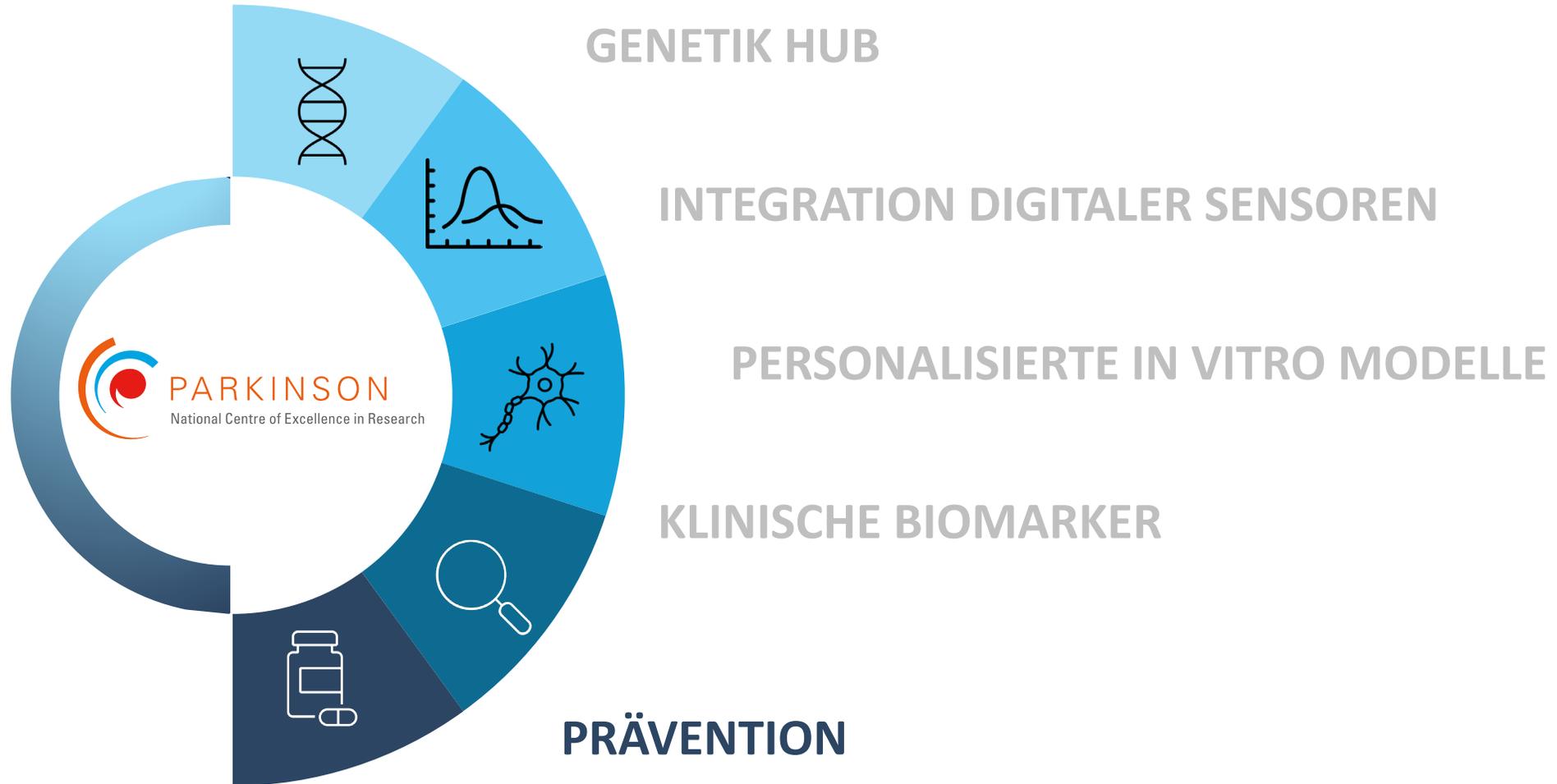
BRAIN COMMUNICATIONS

Converging peripheral blood microRNA profiles in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy

👤 Lukas Pavelka,^{1,2,3,*} 👤 Armin Rauschenberger,^{4,5,*} 👤 Ahmed Hemedan,⁶
👤 Marek Ostaszewski,⁶ 👤 Enrico Glaab⁴ and Rejko Krüger^{1,2,3}; NCER-PD Consortium



Wissenschaftlicher Impact translationaler Forschung





Wissenschaftlicher Impakt translationaler Forschung



RBD Kohorte

- Menschen mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung (**RBD**), von den 80% Parkinson entwickeln

17.000+ Teilnehmer



Gesund Altern

- **Populationsbasierte** Identifikation von Menschen mit Risiko an Parkinson oder Demenz zu erkranken

8.000+
Teilnehmer



Zukunft der Parkinson-Therapie

Prävention als Teil der Behandlung

DGN Deutsche Gesellschaft
für Neurologie

Ausdauersport verlangsamt das Fortschreiten der Parkinson-Erkrankung – eine Studie klärt den zugrundeliegenden Mechanismus

13.01.2022



Annals of
NEUROLOGY

An Official Journal of
the American Neurological
Association and the
Child Neurology Society



AMERICAN
NEUROLOGICAL
ASSOCIATION



Research Article | Open Access

Aerobic exercise alters brain function and structure in Parkinson's disease a randomized controlled trial

M.E. Johansson MSc, I.G.M. Cameron PhD, N.M. van der Kolk MD, PhD, N.M. De Vries PhD, E. Klimars MSc,
[I. Toni PhD](#) B.R. Bloem MD, PhD, R.C. Helmich MD, PhD ... See fewer authors ^



Von der Forschung zur integrierten Versorgung:

Neurodegenerative Krankheiten als Beispiel für Präzisionsmedizin und –prävention in Luxembourg

