

15 RÉUSSITES DE 8 ANNÉES DE NCER-PD

ERFOLGE AUS 8 JAHREN NCER-PD





NCER-PD

NCER-PD est l'acronyme anglais pour désigner le Centre National d'Excellence dans la Recherche sur la maladie de Parkinson. C'est une institution décloisonnée qui fédère les instituts clés dans le domaine de la recherche biomédicale au Luxembourg : le *Luxembourg Centre for Systems Biomedicine* (LCSB) de l'Université du Luxembourg, le *Luxembourg Institute of Health* (LIH) et le Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL), en collaboration avec le Laboratoire National de Santé (LNS).

NCER-PD s'est mis comme objectif de mieux comprendre la maladie de Parkinson, et ainsi d'améliorer le diagnostic et le traitement de cette maladie jusqu'ici incurable. La participation de personnes vivant avec un parkinsonisme classique, mais aussi avec des formes atypiques plus rares, ainsi que de sujets contrôles sains au Luxembourg et dans la Grande Région, est un aspect central du projet.

En plus du partenariat entre institutions luxembourgeoises, les différents centres sont liés étroitement avec plusieurs cliniques et centres de recherche nationaux et internationaux. Le programme a été financé par le *Luxembourg National Research Fund* (FNR) sur deux périodes de quatre ans chacune.

NCER-PD steht für 'National Centre of Excellence in Research on Parkinson's Disease'. Es ist ein dezentralisiertes Forschungszentrum, das die wichtigsten Institute im Bereich der biomedizinischen Forschung in Luxemburg vereint: das *Luxembourg Centre for Systems Biomedicine* (LCSB) der Universität Luxemburg, das *Luxembourg Institute of Health* (LIH) sowie das *Centre Hospitalier de Luxembourg* (CHL), in Zusammenarbeit mit dem *Laboratoire National de Santé* (LNS).

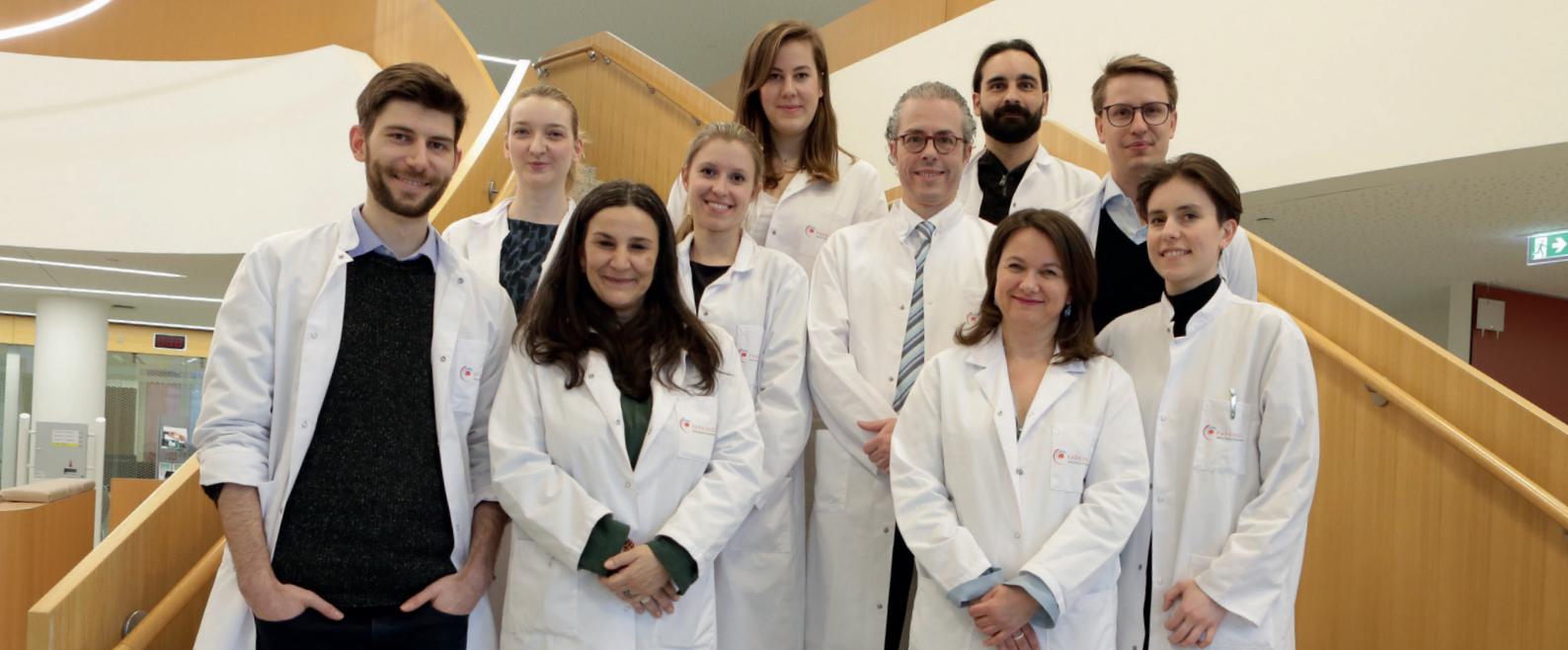
NCER-PD hat das Ziel die Parkinson-Krankheit besser zu verstehen und somit die Diagnose und Behandlung dieser bisher unheilbaren Krankheit zu verbessern. Die Teilnahme von Personen mit Parkinsonismus (d.h. nicht nur der Parkinson-Krankheit selbst, sondern auch seltenen atypischen Formen) und einer gleichen Anzahl an gesunden Kontrollpersonen in Luxemburg und der Großregion steht im Mittelpunkt des Projektes.

Die luxemburger Partner arbeiten desweiteren eng mit anderen nationalen und internationalen Kliniken und Forschungszentren zusammen. Das Programm wurde vom *Luxembourg National Research Fund* (FNR) über zwei Förderperioden von je vier Jahren unterstützt.



Sommaire Inhaltsverzeichnis

» Éditorial Leitartikel	2 3
» Mémoire procédurale Prozedurales Gedächtnis	4 5
» Mobilité fonctionnelle Funktionale Mobilität	6 7
» Capteurs de marche Gangensoren	8 9
» Étude du sommeil Schlafstudie	10 11
» Sommeil et sous-types du Parkinson Schlaf und Parkinson Untergruppen	12 13
» Parkinson et le microbiome Parkinson und das Mikrobiom	14 15
» Génétique de la maladie de Parkinson Genetik der Parkinson-Krankheit	16 18
» Essais cliniques Klinische Studien	20 21
» Différences entre les sexes Geschlechtsunterschiede	22 23
» Modèles de culture cellulaire en 3D 3D-Zellkulturmodelle	24 25
» Médecine personnalisée Präzisionsmedizin	26 27
» Diagnostic sanguin Blutdiagnostik	28 29
» Parkinson pendant la pandémie Parkinson während der Pandemie	30 31
» Le réseau ParkinsonNet Das ParkinsonNet Netzwerk	32 33
» NCER-PD en chiffres NCER-PD in Zahlen	34 35
» Publications Veröffentlichungen	36 36



Nouvelle ère pour NCER-PD

» Après huit ans, une nouvelle ère s'ouvre pour le NCER-PD ; l'ère de l'exploitation des données dans le cadre de collaborations nationales et internationales. Durant deux périodes de financement de quatre ans chacune, le NCER-PD a été généreusement soutenu par le *Luxembourg National Research Fund (FNR)*, et a pleinement répondu aux attentes. En effet, nous avons publié nos résultats dans de prestigieux journaux scientifiques, ce qui nous a permis d'attirer l'attention au niveau international et de reconnaître le Luxembourg comme un partenaire privilégié dans la recherche sur les maladies neurodégénératives. Nous sommes maintenant soutenus par la *Michael J. Fox Foundation* (États-Unis), en collaboration avec des instituts de recherche en Allemagne, en Autriche et en Espagne, afin de continuer la recherche sur les stades précoce de la maladie de Parkinson.

Grâce au NCER-PD, les soins et la prise en charge des personnes vivant avec la maladie de Parkinson sont en amélioration constante. Parallèlement à la recherche, nous avons mis en place le ParkinsonNet, qui est désormais intégré au système de santé luxembourgeois en tant que premier réseau de compétences. Ainsi, différents professionnels de santé, de l'ergothérapeute au médecin, pourront continuer à y trouver les dernières avancées de la recherche sur la maladie et les intégrer dans leurs pratiques et traitements quotidiens. L'éventail des prestations proposées au sein du réseau sera élargi, afin de continuer à garantir aux personnes atteintes de la maladie de Parkinson la meilleure prise en charge possible au Luxembourg.

Outre le ParkinsonNet, nous avons aussi célébré de nombreux succès dans la recherche qui profitent concrètement aux personnes vivant avec la maladie. Je pense ici aux études

cliniques ou à la percée réalisée avec des collègues japonais, qui a permis de mettre au point une méthode de diagnostic précoce. Sur les pages suivantes, nous présenterons quelques-uns de ces succès : de la recherche en génétique à l'analyse du microbiome intestinal ou encore l'introduction de capteurs de marche pour mieux surveiller les symptômes de la maladie. À l'avenir, tous ces progrès contribueront à traiter la maladie de Parkinson à un stade précoce, à éviter les complications et à améliorer la qualité de vie des personnes touchées.

Ces résultats de recherche ont aussi soulevé de nouvelles questions extrêmement intéressantes. Dans les années à venir, nous étudierons ces questions avec nos partenaires internationaux à l'aide de la grande quantité de données et d'échantillons que nous avons pu collecter grâce à vous, patients et participants contrôles. Alors que nous continuerons d'inviter des personnes à participer à nos études, nous nous concentrerons désormais sur des questions spécifiques et invitons en conséquence des participants qui présentent des profils particuliers, que ce soit au niveau de leur génétique ou de l'expression de la maladie de Parkinson.

Le NCER-PD est une histoire à succès qui se compose de nombreuses réussites individuelles. J'espère que ce fut également un succès pour tous les participants, partenaires et collaborateurs. Avec notre projet, nous avons créé une alliance forte pour la recherche au Luxembourg, dont les personnes atteintes d'autres maladies chroniques pourront également profiter à l'avenir.

Un grand merci pour votre engagement au NCER-PD !
Rejko Krüger

Neue Ära für NCER-PD

» Nach achtjähriger Laufzeit beginnt für NCER-PD nun eine neue Ära - die Ära der Datenauswertung im Rahmen internationaler Kollaborationen. Über zwei Förderperioden von jeweils vier Jahren hat der *Luxembourg National Research Fund* (FNR) uns großzügig unterstützt. Die hohen Erwartungen wurden erfüllt: Wir haben unsere Ergebnisse in den weltweit besten Fachzeitschriften veröffentlicht. Das hat zu internationaler Aufmerksamkeit geführt, so dass Luxemburg heute ein gefragter Kooperationspartner im Bereich der Erforschung neurodegenerativer Erkrankungen ist. So werden wir beispielsweise gemeinsam mit Forschungseinrichtungen aus Deutschland, Österreich und Spanien von der *Michael J. Fox Foundation* (USA) unterstützt, um die Erforschung der Frühstadien der Parkinson-Krankheit voranzutreiben.

Dank des NCER-PD hat sich auch die Pflege und Betreuung von Menschen mit Parkinson in Luxemburg verbessert: Parallel zur Forschung ist es uns gelungen, das ParkinsonNet zu etablieren, das nun als erstes Kompetenznetzwerk in das Luxemburger Gesundheitssystem integriert wird. Hier werden auch in Zukunft verschiedene Gesundheitsberufe, vom Ergotherapeuten bis zum Arzt, die neuesten Erkenntnisse aus der Parkinsonforschung erfahren und in ihre täglichen Behandlungen einfließen lassen können. Das angebotene Leistungsspektrum wird weiter ausgebaut, um den Parkinson-Betroffenen in Luxemburg auch in Zukunft die bestmögliche Behandlung zu gewährleisten.

Neben dem ParkinsonNet konnten wir auch viele Forschungserfolge feiern, die den Parkinson-Betroffenen ganz konkret zugutekommen. Ich denke da an die klinischen Studien oder an den Durchbruch mit japanischen Kollegen, bei dem eine Methode zur Frühdiagnose der Parkinson-Krankheit im Blut entwickelt wurde. Auf den folgenden Seiten stellen wir einige dieser Erfolge vor: von der Erforschung der Genetik über die Analyse des Darmmikrobioms bis hin zur Einführung von Gang-Sensoren zur besseren Überwachung der Symptome. All diese vielfältigen Fortschritte tragen dazu bei, Menschen mit Parkinson in Zukunft frühzeitig zu behandeln, Komplikationen zu vermeiden und so die Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern.

Viele dieser Forschungsergebnisse haben auch weitere hochinteressante Fragen aufgeworfen. In den kommenden Jahren werden wir diese Fragen gemeinsam mit unseren internationalen Kooperationspartnern untersuchen, indem wir die große Menge an Daten und Gewebe- oder Blutproben, die wir dank Ihnen, den Patienten und gesunden Teilnehmern, sammeln konnten, weiter auswerten. Wir werden weiterhin Menschen einladen, sich von uns umfassend untersuchen zu lassen. Dabei konzentrieren wir uns nun auf spezielle Fragestellungen und laden dementsprechend Teilnehmer ein, die ein besonderes Profil aufweisen, sei es in ihrer Genetik oder in der Ausprägung der Parkinson-Krankheit.

NCER-PD ist eine Erfolgsgeschichte, die sich aus vielen Einzelerfolgen zusammensetzt. Ich hoffe, dass es auch für die einzelnen Teilnehmer, Kooperationspartner und Mitarbeiter ein Erfolg war. Mit unserem Projekt haben wir eine starke Allianz für die Forschung in Luxemburg geschaffen, von der in Zukunft auch Menschen mit anderen chronischen Krankheiten profitieren werden.

Vielen Dank für Ihr Engagement für NCER-PD!

Rejko Krüger



Mémoire inconsciente durable

» Différentes formes de la mémoire, impliquant différentes régions du cerveau, nous permettent d'interagir avec le monde qui nous entoure. La mémoire pour faire ses lacets, par exemple, fait appel à d'autres régions du cerveau que celle pour se souvenir des dernières vacances. La mémoire inconsciente durable, responsable des compétences automatiques que nous exécutons durant la journée, comme notamment faire ses lacets ou conduire une voiture, est appelée mémoire procédurale. Elle se caractérise par sa robustesse et sa capacité à stocker des connaissances à longue durée. Même si nous n'avons pas conduit notre voiture depuis des mois, nous ne perdons pas cette faculté. Chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, la mémoire procédurale est souvent préservée. Malgré une démence sévère, elles peuvent souvent encore exercer des activités familiaires, par exemple, chanter des cantiques ou jouer du piano. En revanche, les personnes vivant avec la maladie de Parkinson semblent avoir plus de problèmes avec de telles tâches automatiques et des recherches ont montré qu'il leur est difficile d'apprendre de nouvelles compétences procédurales. Cependant, il n'est pas encore clair si les compétences acquises dans les phases précoce de la vie seraient bien conservées et, si oui, pendant combien de temps.

Évaluation de la mémoire des participants

Les chercheurs de NCER-PD ont mis au point un test pour évaluer précisément cette mémoire inconsciente chez les participants à l'Étude luxembourgeoise sur la maladie de Parkinson : le système d'évaluation CUPRO.

Basé sur ce système, il paraît que les personnes atteintes de la maladie de Parkinson aient plus de difficultés à rappeler et à utiliser des compétences procédurales par rapport à un groupe contrôle. Il paraît donc que la maladie entraverait, non seulement l'apprentissage d'une nouvelle mémoire procédurale, mais aussi le rappel d'une procédure apprise il y a longtemps. Les chercheurs ont également constaté que les patients atteints de blocages de la marche, qui se caractérise par une désautomatisation de ce mouvement quotidien, ont plus de difficultés avec la mémoire procédurale que les patients qui n'ont pas ce problème de mobilité particulier.

« Longtemps, Parkinson était considéré essentiellement comme un trouble moteur. Que récemment, l'importance des aspects non-moteurs, comme les troubles cognitifs, tels que la mémoire procédurale déficiente, a été reconnue », explique Laure Pauly, doctorante au NCER-PD.

Profils cognitifs du stade précoce

L'équipe de NCER-PD a aussi découvert que d'autres parties du profil cognitif des personnes atteintes de la maladie de Parkinson sont modifiées durant la phase prodromique, c'est-à-dire avant l'apparition des symptômes moteurs typiques du diagnostic.

Chez les personnes à haut risque de développer la maladie de Parkinson, ce n'est pas que la cognition générale qui est affectée, mais également des capacités spécifiques. Les personnes touchées ont plus de difficulté avec des tâches impliquant la flexibilité mentale et ont donc moins de compétences à passer d'une tâche cognitive à une autre. La fonction visuo-constructive, autrement dit la compétence à traiter et à utiliser correctement des informations visuelles, paraît aussi déjà réduite avant l'apparition des premiers symptômes moteurs.

Définir un profil précoce des symptômes non-moteurs, tels que la cognition, pourrait un jour aider à diagnostiquer la maladie à un stade plus précoce.



Unbewusstes Langzeitgedächtnis

» Verschiedene Gedächtnisformen, an denen unterschiedliche Hirnregionen beteiligt sind, ermöglichen es uns, mit der Welt um uns herum zu interagieren. Das Gedächtnis für das Binden von Schnürsenkeln beansprucht andere Hirnregionen als die Erinnerung an den letzten Urlaub. Das unbewusste Langzeitgedächtnis, das für die automatischen Fähigkeiten verantwortlich ist, die wir im Laufe des Tages ausführen, wie Autofahren, Schuhe binden oder am Computer tippen, wird als prozedurales Gedächtnis bezeichnet. Es zeichnet sich durch seine Robustheit und die Fähigkeit aus, Wissen über lange Zeiträume zu speichern. Auch wenn wir monatelang nicht Auto gefahren sind, verlieren wir diese Fähigkeit nicht. Bei Menschen mit Alzheimer bleibt das prozedurale Gedächtnis häufig erhalten. Trotz schwerer Demenz können sie oft noch vertraute Tätigkeiten ausüben, z. B. Kirchenlieder singen oder Klavier spielen. Im Gegensatz dazu scheinen Menschen mit Parkinson Probleme mit solchen automatischen und früher erlernten Aktivitäten zu haben, und Forschungen haben gezeigt, dass es für sie oft schwierig ist, neue Fähigkeiten zu erlernen. Bisher war jedoch wenig darüber bekannt, ob und wie lange die in früheren Lebensphasen erworbenen Fähigkeiten erhalten bleiben.

Das prozedurale Gedächtnis von Studienteilnehmenden testen

Forscher des NCER-PD haben einen Test entwickelt, um genau dieses unbewusste Gedächtnis bei den Teilnehmenden der Luxemburger Parkinson-Studie zu testen: das CUPRO Bewertungssystem.

Basierend auf diesem System scheint es, dass Menschen mit Parkinson im Vergleich zu einer Kontrollgruppe größere Schwierigkeiten haben, prozedurale Fertigkeiten abzurufen und anzuwenden. Es scheint also, dass nicht nur das Erlernen einer neuen prozeduralen Fähigkeit bei Menschen mit Parkinson beeinträchtigt ist, sondern auch das Abrufen einer vor langer Zeit erlernten Prozedur. Die Forscher stellten außerdem fest, dass Patienten bei denen Gangblockaden vorkommen, die durch eine Deautomatisierung des Gehens hervorgerufen werden, größere Schwierigkeiten mit dem prozeduralen Gedächtnis haben als Patienten ohne Gangblockaden.

„Lange Zeit wurde die Parkinson-Krankheit hauptsächlich als Bewegungsstörung angesehen. Erst in jüngster Zeit wird die Bedeutung nicht-motorischer Faktoren wie kognitive Beeinträchtigungen, z. B. Defizite im prozeduralen Gedächtnis, erkannt“, erklärt Doktorandin Laure Pauly.



Kognitive Profile im Frühstadium

Das NCER-PD Team fand auch heraus, dass andere Teile des kognitiven Profils von Menschen mit Parkinson in der Prodromalphase verändert sind, d. h. bevor die für die Diagnose typischen motorischen Symptome auftreten.

Bei Menschen mit hohem Parkinson-Risiko ist nicht nur die allgemeine Kognition betroffen, sondern auch spezifische Fähigkeiten. Die Betroffenen haben mehr Schwierigkeiten mit Aufgaben, die geistige Flexibilität erfordern und können schlechter von einer kognitiven Aufgabe zu einer anderen wechseln. Auch die visuell-konstruktive Funktion, d. h. die Fähigkeit, visuelle Informationen richtig zu verarbeiten und zu nutzen, scheint bereits vor dem Auftreten der ersten motorischen Symptome eingeschränkt zu sein.

Die Bestimmung eines frühen Profils der nicht-motorischen Symptome, wie z. B. der Kognition, könnte somit eines Tages dazu beitragen, die Krankheit früher zu diagnostizieren.

Mobilité fonctionnelle

» Un des objectifs de NCER-PD est d'utiliser les résultats de la recherche pour développer rapidement des solutions concrètes pour les personnes vivant avec la maladie de Parkinson. Pour cela, il est indispensable de clairement comprendre les besoins et les soucis des patients et de leurs proches.

En 2018, l'équipe de NCER-PD a ainsi participé à une étude internationale qui, en collaboration avec des chercheurs allemands et anglais, a identifié les priorités des personnes atteintes de la maladie de Parkinson, de leurs proches et des professionnels de santé. Cette enquête proposait 27 axes de recherche existants parmi lesquels les participants pouvaient sélectionner les plus importants pour eux. Ils pouvaient également soumettre leurs propres propositions. En plus de trouver application au niveau national, cette étude a attiré l'attention internationale après avoir été identifiée comme une publication de première importance par les éditeurs de la revue médicale *BMJ Open*.

Les résultats ont entre autres montré que la mobilité et le risque de chute sont des sujets particulièrement importants pour les personnes vivant avec la maladie de Parkinson et leurs proches. Suite à cette étude, Anne-Marie Hanff, infirmière en santé publique, a décidé d'étudier de plus près la réduction de la mobilité chez les patients dans le cadre de son doctorat au sein de NCER-PD.

« La collaboration étroite entre les chercheurs et les patients est essentielle pour pouvoir directement appliquer les résultats de recherche aux besoins des personnes concernées et ainsi améliorer durablement leur qualité de vie », explique Anne-Marie Hanff.

Bien évaluer la mobilité fonctionnelle

Anne-Marie et l'équipe de NCER-PD ont accordé une attention particulière à ce qu'on appelle la mobilité fonctionnelle : la capacité à se déplacer en toute sécurité dans différents environnements afin de participer aux activités quotidiennes. Pour analyser cet aspect en détail, ils ont mis au point un questionnaire permettant de mesurer cette mobilité fonctionnelle. Ce questionnaire repose principalement sur l'auto-évaluation des personnes affectées par la maladie, portant sur des activités quotidiennes telles que la mobilité à domicile ou dans l'espace public, la maîtrise de mouvements exigeants tels que la montée d'escaliers, ainsi que le degré de dépendance vis-à-vis d'une assistance extérieure. Leurs réponses sont prises en compte dans le calcul de leur score de mobilité fonctionnelle.

L'utilisation de ce score chez les participants de l'Étude luxembourgeoise sur la maladie de Parkinson a montré qu'il permet d'évaluer de manière fiable la mobilité fonctionnelle des patients. En outre, il permet de distinguer différents symptômes moteurs et différents stades de la maladie. Pour que la mise au point de cette méthode d'évaluation de la mobilité fonctionnelle profite au plus grand nombre de patients possible, l'équipe de NCER-PD a développé une application en ligne disponible gratuitement dans le monde entier. Elle permet aux personnes concernées et aux professionnels de santé de calculer des scores de mobilité fonctionnelle, d'utiliser ces résultats et de les comparer avec les valeurs moyennes mentionnées dans la publication scientifique.

Apprendre des bons exemples

L'équipe s'intéresse désormais plus particulièrement à savoir pourquoi certaines personnes atteintes de la maladie de Parkinson parviennent à maintenir leur mobilité fonctionnelle dans la vie quotidienne, malgré des problèmes d'équilibre et de marche prononcés. Ce phénomène de mobilité fonctionnelle inattendue a été constaté chez 18 à 30 % des patients de l'Étude luxembourgeoise sur la maladie de Parkinson.

Une meilleure compréhension de ce phénomène pourrait à l'avenir permettre de développer des stratégies dont d'autres personnes atteintes pourraient bénéficier pour maintenir leur mobilité fonctionnelle.



Anne-Marie Hanff est infirmière de formation qui a fait le pas vers la recherche. Elle a fait partie de la série « Women and Girls in Science 2023 » de Research Luxembourg.

Scannez le code QR à droite pour en savoir plus.

Funktionale Mobilität

» Ein besonderes Anliegen des NCER-PD ist es, Forschungsergebnisse so schnell wie möglich in konkrete Verbesserungen für Menschen mit Parkinson umzusetzen. Um dieses Ziel zu erreichen, ist es unerlässlich, zunächst die Bedürfnisse und Sorgen der Patienten und ihrer Angehörigen genau zu verstehen.

Im Jahr 2018 hat sich das NCER-PD Team daher einer internationalen Studie angeschlossen, in der gemeinsam mit Forschern aus Deutschland und Großbritannien Forschungsprioritäten für Menschen mit Parkinson, deren Angehörige und Gesundheitsdienstleister identifiziert wurden. Bei der Umfrage standen insgesamt 27 bestehende Forschungsfragen zur Auswahl und die Teilnehmenden hatten auch die Möglichkeit, eigene Vorschläge einzubringen. Die Studie hat unter anderem für internationale Aufmerksamkeit gesorgt, nachdem die Herausgeber der medizinischen Fachzeitschrift *BMJ Open* sie als bedeutungsvolle Veröffentlichung hervorgehoben haben. Aber ebenfalls national fanden die Forschungsergebnisse bereits Anwendung.

„Die enge Zusammenarbeit zwischen Forschern und Patienten ist entscheidend, um die Forschungsergebnisse direkt auf die Bedürfnisse der Betroffenen anwenden zu können und ihre Lebensqualität nachhaltig zu verbessern“, erklärt Anne-Marie Hanff.

Bei der Auswertung der Umfrageergebnisse wurde nämlich deutlich, dass Mobilität und Sturzrisiko für Parkinson-Patienten und ihre Angehörigen besonders wichtige Themen sind. Aus diesem Grund hat Anne-Marie Hanff, Gesundheits- und Krankenpflegende beschlossen, sich in ihrer Promotion im Rahmen des NCER-PD näher mit der Beeinträchtigung der Mobilität bei Menschen mit Parkinson zu befassen.



Foto links: Anne-Marie Hanff ist ausgebildete Krankenpflegende, die den Schritt in die Forschung gemacht hat. Sie war Teil der „Women and Girls in Science 2023“ Serie von Research Luxembourg.

Scannen Sie den QR-Code, um mehr zu erfahren.

Funktionale Mobilität präzise erfassen

Besonderes Augenmerk liegt auf funktionaler Mobilität – der Fähigkeit, sich sicher in verschiedenen Umgebungen zu bewegen, um an täglichen Aktivitäten teilzunehmen. Zur genauen Analyse dieses Aspekts haben Anne-Marie und das NCER-PD Team diese Fähigkeit basierend auf einem gängigen Fragebogen messbar gemacht. Der Messwert beinhaltet die Selbsteinschätzung der Betroffenen hinsichtlich alltäglicher Aktivitäten wie Beweglichkeit in der Wohnung oder im öffentlichen Raum, die Bewältigung anspruchsvoller Bewegungen wie Treppensteigen, sowie die Abhängigkeit von fremder Hilfe. Alle Antworten der Teilnehmer fließen in die Berechnung des funktionalen Mobilitätswertes ein.

Die Anwendung dieses Wertes bei Menschen mit Parkinson der Luxemburger Parkinson-Studie hat gezeigt, dass er in der Lage ist, die funktionale Mobilität zuverlässig zu messen. Darüber hinaus erlaubt er eine Unterscheidung zwischen verschiedenen motorischen Symptomen und Krankheitsstadien. Damit diese Entwicklung möglichst vielen Patienten zugutekommt, hat das Team eine Online-Anwendung (sog. App) entwickelt, die weltweit frei zur Verfügung steht. Zudem enthält die Publikation Normwerte, sodass Betroffene und Gesundheitsberufler die Ergebnisse direkt nutzen und die funktionale Mobilität mit den Durchschnittswerten vergleichen können.

Von guten Beispielen lernen

In einem nächsten Schritt interessiert sich das Team insbesondere für die Frage, warum manche Parkinson-Patienten trotz ausgeprägter Gleichgewichts- und Gehprobleme ihre funktionale Mobilität im Alltag aufrechterhalten können. Dieses Phänomen der unerwartet guten funktionalen Mobilität wurde in der Luxemburger Parkinson-Studie bei 18 bis 30 % der Parkinson-Patienten festgestellt.

Ein besseres Verständnis dieses Phänomens könnte in Zukunft die Entwicklung von Strategien ermöglichen, von denen auch andere Betroffene profitieren könnten um ihre funktionale Mobilität zu erhalten.

Capteurs de marche et médecine digitale

» La maladie de Parkinson affecte la marche et l'équilibre, et la peur de tomber représente souvent une limitation importante à la qualité de vie des personnes atteintes. Alors qu'il existe depuis longtemps des questionnaires et des tests permettant aux médecins d'évaluer la stabilité de la démarche des patients, il s'agit toujours d'un aperçu instantané qui ne reflète pas nécessairement le détail des problèmes rencontrés au quotidien. Même lorsque l'évaluation est complétée par des rapports des patients ou de leurs proches, elle reste souvent très subjective.

Afin de pouvoir évaluer de manière objective la sûreté de la marche des personnes atteintes de la maladie de Parkinson, le NCER-PD conduit depuis de nombreuses années des recherches sur la mesure de la marche à l'aide de capteurs et sur leur utilisation comme biomarqueurs numériques et personnalisés.

Un instrument objectif de mesure

Les personnes vivant avec la maladie de Parkinson ont des particularités dans leur démarche : les pas sont plus courts, les bras se balancent moins et la marche est globalement plus lente. Aux stades avancés de la maladie, on observe souvent aussi des blocages de la marche, une perte de la sûreté de la démarche et un risque accru de chute.

Depuis 2010, Prof. Jochen Klucken mène des recherches sur la manière dont des capteurs spécifiques peuvent être utilisés pour générer des mesures objectives de la marche. D'abord, à l'Université d'Erlangen en Allemagne, puis à partir de 2021, grâce à un financement PEARL du FNR, à l'Université du Luxembourg, au *Luxembourg Institute of Health* et au Centre Hospitalier de Luxembourg. Les chercheurs ont pu constater que les données générées par les capteurs concordaient avec les observations des neurologues. Ainsi, le « pas court » et le fait de traîner les pieds, ont pu être détectés par les capteurs en mesurant la longueur des pas et la distance entre le pied et le sol.

Les premiers essais ont comparé des personnes atteintes de la maladie de Parkinson à des personnes témoins et ont examiné des personnes avant et après l'administration de médicaments. Dans les deux cas, les capteurs ont permis de mesurer précisément l'altération de la marche.

Actuellement, de telles analyses sont utilisées dans des études cliniques, par exemple comme paramètre objectif pour mesurer l'effet d'interventions kinésithérapeutiques.

« Il nous reste maintenant à trouver comment cette méthode de mesure objective peut être intégrée au mieux dans le quotidien des personnes concernées, et ainsi soutenir leurs soins individuels », explique Prof. Klucken.

La marche comme biomarqueur digital

Dans le cadre de différentes études internationales, les premières tentatives d'intégrer cette technologie dans la vie quotidienne des personnes concernées se sont avérées prometteuses. Lors d'un nouveau projet de recherche européen (PDnetGO, EIT-Health), les chercheurs peuvent désormais proposer aux personnes atteintes de la maladie de Parkinson au Luxembourg une nouvelle version des capteurs de marche pour une analyse à domicile. Ces appareils seront complétés par une application pour smartphone qui recueillera d'autres informations sur la mobilité et la qualité de vie.

Pour améliorer la personnalisation des soins, il est nécessaire de relier les paramètres de la marche aux soins. Les périodes de mesure et les données sont ainsi intégrées au parcours de soins individuel, pour pouvoir présenter les résultats de manière optimale au patient, mais aussi aux médecins et aux thérapeutes. C'est l'objet de la recherche actuelle qui vise à faire d'un biomarqueur numérique pour les études cliniques, une application de soins numérique qui peut supporter les décisions cliniques. Ce n'est ainsi que les personnes concernées pourront, à l'aide des capteurs, détecter à temps une aggravation de leurs symptômes et vérifier rapidement l'effet d'un traitement adapté – autrement dit, un véritable soutien télémédical pour le patient et les professionnels de santé.



Gauche : ancien modèle des capteurs, intégrés solidement dans des chaussures de sport.

Droite : modèle plus récent, utilisable avec différents types de chaussures et accompagné d'une application mobile.

Gangsensoren und digitale Medizin

» Die Parkinson-Krankheit wirkt sich auf das Gangbild und das Gleichgewicht der Patienten aus, und die Angst vor Stürzen stellt oft eine wichtige Einschränkung der Lebensqualität von Betroffenen dar. Zwar gibt es seit Jahrzehnten Fragebögen und Tests, mit denen Ärzte die Gangsicherheit von Patienten beurteilen, doch handelt es sich dabei immer nur um eine Momentaufnahme, die nicht unbedingt die Probleme im Alltag der Patienten im Detail widerspiegelt. Auch wenn die Einschätzung durch Berichte von Patienten oder Angehörigen ergänzt werden kann, bleibt sie oft sehr subjektiv.

Um ein objektives Bild der Gangsicherheit von Menschen mit Parkinson zu erhalten, beschäftigt sich NCER-PD seit vielen Jahren mit der Erforschung von sensorbasierten Gangmessungen und deren Nutzung als digitale und personalisierte Biomarker.

Objektives Instrument zur Gangmessung

Das Gangbild von Menschen mit Parkinson weist einige Besonderheiten auf: Die Schritte werden kürzer, die Arme schwingen weniger mit und der Gang wird insgesamt langsamer. In späteren Stadien der Erkrankung kommt es zu Gangblockaden, dem Verlust der Gangsicherheit und einer erhöhten Sturzgefahr.

Seit 2010 forscht Prof. Jochen Klucken daran, wie Gangsensoren eingesetzt werden können, um objektivere Gangmessungen zu erhalten. Zunächst an der Universität Erlangen, seit 2021 dank einer FNR PEARL-Professur auch an der Universität Luxemburg, dem *Luxembourg Institute of Health* und dem *Centre Hospitalier de Luxembourg*. Die Forscher konnten feststellen, dass die von den Gangsensoren gemessenen Daten mit den Beobachtungen der Neurologen übereinstimmen. So konnten etwa der „Kurzschritt“ und das charakteristische Schlurfen durch die Messung der Schrittlänge bzw. des Abstandes zwischen Fuß und Boden genau gemessen werden.

In ersten Versuchen wurden Menschen mit Parkinson mit Kontrollpersonen verglichen und auch vor und nach der Verabreichung von Medikamenten untersucht. In beiden Fällen konnten die Sensoren die Beeinträchtigung des Gehens genau messen.

Derzeit werden solche Ganganalysen schon in klinischen Studien eingesetzt, z. B. als objektiver Parameter zur Messung der Wirkung physiotherapeutischer Maßnahmen.

„Jetzt müssen wir noch herausfinden, wie dieses objektive Messverfahren am besten in den Alltag der Betroffenen integriert werden kann, um ihre individuelle Versorgung zu unterstützen“, erklärt Prof. Klucken.

Ganganalyse als digitaler Biomarker

Erste Versuche, die Technologie in den Alltag der Betroffenen zu integrieren, sind in verschiedenen internationalen Studien vielversprechend verlaufen. Im Rahmen eines erfolgreich eingeworbenen EU-Projektes (PDnetGO, EIT-Health) werden nun auch in Luxemburg Parkinson-Patienten mit einer neuen Version des Gangsensors für die Analyse zu Hause ausgestattet. Diese werden durch eine Smartphone-App ergänzt, die weitere Informationen zur Mobilität und Lebensqualität erhebt.

Zur individuellen Unterstützung der Patientenversorgung ist es notwendig, die Gangparameter mit personalisierten Versorgungsabläufen - sogenannten Care Pathways - zu verknüpfen. Dabei werden Untersuchungszeitpunkte und Datendarstellungen mit dem individuellen Behandlungspfad des Patienten abgestimmt, um die Ergebnisse für den Patienten, aber auch für Ärzte und Therapeuten optimal darstellen zu können. Dies ist Gegenstand aktueller Forschung, um aus einem Messinstrument für einen digitalen Biomarker in klinischen Studien auch eine Versorgungsanwendung zur Unterstützung klinischer Entscheidungen zu machen. Nur so können Betroffene mithilfe der Sensoren nicht bloß eine Verschlechterung ihrer Symptome frühzeitig erkennen, sondern auch die Wirkung einer angepassten Therapie schnell überprüfen - also eine echte telemedizinische Unterstützung für Patient und Gesundheitsexperten.

Links: Älteres Modell der Sensoren, die fest in Sportschuhe integriert sind.

Unten: Neueres Modell, kompatibel mit verschiedenen Schuhen und mit einer mobilen App verbunden.



Premiers résultats de l'Étude luxembourgeoise sur le sommeil

» Il est connu que le trouble du comportement en sommeil paradoxal (TCSP) est associé au développement de différentes formes de la maladie de Parkinson. Ce trouble du sommeil se caractérise par des mouvements incontrôlés et involontaires survenant pendant le sommeil et mimant les actions des rêves des personnes touchées.

Il est estimé que 80 % des personnes atteintes du TCSP développeront ultérieurement la maladie de Parkinson.

Ces personnes peuvent donc fournir des informations précieuses sur les premiers stades de la maladie.

En février 2021, le NCER-PD a lancé l'Étude luxembourgeoise sur le sommeil afin de déterminer, dans un premier temps, le nombre de personnes vivant avec le TCSP au Luxembourg. Ensuite, les personnes concernées sont invitées à un suivi à long terme afin de déterminer et d'étudier les facteurs qui pourraient jouer un rôle dans la transition du trouble du sommeil à la maladie de Parkinson.

Chiffres clés de l'étude

La première phase de l'étude consistait en un questionnaire en ligne adressé aux résidents du Luxembourg âgés de 55 à 75 ans. Près de 16 000 réponses complètes ont été reçues. Parmi les participants, 46 % ont signalé des troubles du sommeil et au moins 22 % des potentiels symptômes du TCSP. Après l'évaluation des réponses, près de 2 000 participants présentant une forte probabilité de TCSP ont été recontactés et interrogés plus en détail par téléphone. Environ 670 d'entre eux ont ensuite été sélectionnés pour la troisième phase de l'étude, qui consistait en un test olfactif et un second questionnaire. Sur la base des résultats de la troisième phase, 176 participants ont finalement été invités à des examens neurologiques et neuropsychologiques supplémentaires à la clinique de recherche sur la maladie de Parkinson.

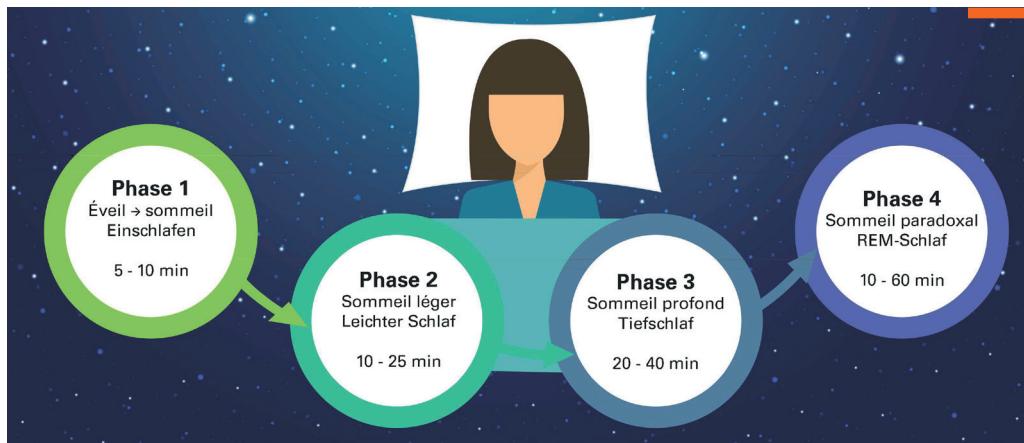
Les participants dont l'examen personnel révèle un diagnostic probable de TCSP sont invités à une polysomnographie, c'est-à-dire une analyse détaillée du sommeil en laboratoire, afin de confirmer le diagnostic. Une fois le diagnostic confirmé, les personnes concernées sont invitées au volet à long terme de l'étude, qui prévoit des examens et des visites de suivi annuelles.

« En collaboration avec l'Université d'Oxford (Royaume-Uni), nous avons maintenant la possibilité d'analyser le sommeil des participants à domicile à l'aide d'un appareil portable. Si nous détectons ainsi un éventuel trouble du sommeil ou un autre problème médical, nous pouvons orienter le participant vers son médecin traitant qui peut commencer un traitement à un stade précoce », explique Liliana Vilas-Boas, infirmière de recherche au NCER-PD.

Plusieurs volontaires ont déjà passé la polysomnographie, et d'autres devraient bénéficier de cet examen prochainement. L'Étude luxembourgeoise sur le sommeil offre à la fois des perspectives intéressantes sur les premiers stades de la maladie de Parkinson et des avantages directs pour les participants, qui pourront bénéficier des traitements existants contre le TCSP et participer à des futurs essais cliniques visant à prévenir la progression de la neurodégénérescence et de la maladie de Parkinson.



Erste Ergebnisse der Luxemburger Schlafstudie



FR Une bonne nuit de sommeil est composée de 3 à 5 cycles de sommeil d'environ 90 minutes.

DE Eine gute Nacht Schlaf besteht aus 3 bis 5 Schlafzyklen von jeweils etwa 90 Minuten.

» Es ist bekannt, dass die REM-Schlafverhaltensstörung, auch RBD genannt (für *REM Sleep Behavior Disorder*), mit der Entwicklung verschiedener Formen der Parkinson-Krankheit in Verbindung gebracht werden kann. Diese Schlafstörung ist durch unkontrollierte und unwillkürliche Bewegungen gekennzeichnet, durch die Betroffenen ihre Träume ausleben. Da schätzungsweise 80 % der RBD-Betroffenen später an Parkinson erkranken, können sie wertvolle Informationen über das Frühstadium der Krankheit liefern.

Im Februar 2021 hat NCER-PD die luxemburgische nationale Studie zum Schlafverhalten gestartet, um zunächst die Anzahl an Personen mit RBD in Luxemburg zu ermitteln. Anschließend werden die Betroffenen langfristig zu Nachuntersuchungen eingeladen, um Faktoren zu erforschen, die beim Übergang von dieser Schlafstörung zu der Parkinson-Krankheit eine Rolle spielen.

Eckdaten der Studie

Die erste Phase der Studie bestand aus einem Online-Fragebogen, der sich an Einwohner Luxemburgs im Alter von 55 bis 75 Jahren richtete. Fast 16 000 vollständige Antworten gingen ein. Von den Teilnehmern berichteten 46 % über Schlafstörungen und mindestens 22 % über RBD-ähnliche Symptome. Nach der Auswertung der Antworten wurden

2000 Teilnehmer mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für RBD erneut kontaktiert und telefonisch ausführlicher befragt. Rund 670 von ihnen wurden dann für die dritte Phase der Studie ausgewählt, die aus einem Geruchstest und einem zweiten Fragebogen bestand. Aufgrund der Ergebnisse der dritten Phase wurden schließlich 176 Teilnehmer zu weiteren neurologischen und neuropsychologischen Untersuchungen an der Parkinson-Forschungsklinik eingeladen.

Teilnehmern, bei denen die Untersuchung die wahrscheinliche Diagnose einer RBD-Schlafstörung ergibt, wird eine detaillierte Schlafanalyse im Schlaflabor angeboten, um die endgültige Diagnose zu bestätigen. Sollte dies der Fall sein, werden die Betroffenen zur Teilnahme am Langzeitteil der Studie eingeladen, der jährliche Nachuntersuchungen vorsieht. Zahlreiche Freiwillige haben sich bereits einer Polysomnographie unterzogen, und weitere werden in Kürze erwartet.

Die luxemburgische nationale Studie zum Schlafverhalten bietet sowohl interessante Einblicke in das Frühstadium der Parkinson-Krankheit als auch einen direkten Nutzen für die Teilnehmer, die von bestehenden Behandlungen der RBD-Schlafstörung sowie von zukünftigen klinischen Studien zur Verhinderung des Fortschreitens der Neurodegeneration und der Parkinson-Krankheit profitieren können.

„In Zusammenarbeit mit der Universität Oxford (Großbritannien) haben wir jetzt die Möglichkeit, den Schlaf der Teilnehmer mit einem tragbaren Gerät zu Hause zu analysieren. Wenn wir dabei eine mögliche Schlafstörung oder ein anderes medizinisches Problem feststellen, können wir den Teilnehmer an seinen Hausarzt verweisen. Der Teilnehmer kann dann frühzeitig behandelt werden“, erklärt Liliana Vilas-Boas, Forschungskrankenpflegende am NCER-PD.

Trouble du sommeil et sous-type de la maladie de Parkinson

» L'équipe de NCER-PD cherche à comprendre pourquoi des symptômes et des évolutions différentes sont constatées chez des personnes atteintes de la maladie de Parkinson depuis une durée similaire. Ils ont ainsi découvert que le trouble du comportement en sommeil paradoxal (TCSP), décrit à la page précédente, définit un sous-type spécifique de la maladie de Parkinson. L'étude se base sur les données de l'Étude luxembourgeoise sur la maladie de Parkinson, questionnant également les habitudes de sommeil des participants.

Les chercheurs ont pu constater que le TCSP est particulièrement fréquent chez un sous-type spécifique de la maladie qui se caractérise par l'apparition précoce de symptômes non-moteurs tels que des problèmes psychologiques, des troubles digestifs ou des perturbations de la régulation de la pression artérielle.

Ceux-ci indiquerait alors un début de maladie évoluant dans le système nerveux périphérique ; par exemple, dans l'intestin, plutôt que dans le cerveau. C'est pourquoi ce sous-type de la maladie est communément appelé « *body-first* » ; le corps en premier.

Détection précoce et thérapies ciblées

Ces découvertes expliquent en partie la nuance des symptômes liés à la maladie de Parkinson chez différents patients et permettent aux médecins de détecter précocement certains signes, tels que le TCSP. Ils peuvent ainsi traiter de manière plus ciblée les personnes atteintes de ce sous-type spécifique de la maladie de Parkinson.

L'étude a également attiré l'attention sur les différences liées au sexe dans la maladie de Parkinson et le TCSP. L'analyse a révélé que les hommes n'étaient pas nécessairement plus affectés par le TCSP, mais qu'ils présentaient plus souvent que les femmes une perte de l'odorat et un blocage de la marche.

Plus sur les différences entre les sexes dans la maladie de Parkinson à la [page 22](#).

Un regard sur l'avenir

En résumé, cette étude fournit des informations précieuses sur le lien entre le trouble du sommeil TCSP et une forme particulière de la maladie de Parkinson. La simple utilisation d'un questionnaire de surveillance du sommeil permet aux médecins de détecter rapidement les signes du TCSP et de le traiter de manière ciblée.

En outre, cette recherche contribue à une meilleure compréhension des multiples facteurs qui définissent les stades précoce de la maladie. Ce n'est qu'en identifiant avec certitude ces stades précoce, avant que les premiers troubles moteurs de la maladie de Parkinson n'apparaissent, que des mesures de prévention pourront être recommandées et que des médicaments pourront être développés pour réduire la progression de la maladie. À l'avenir, ceci devrait conduire à une amélioration de la qualité de vie des personnes vivant avec la maladie de Parkinson.



« Nos résultats ont pu être obtenus à l'aide d'un questionnaire sur les habitudes de sommeil des patients, sans que les personnes concernées n'aient à se rendre dans un laboratoire du sommeil. Les médecins peuvent ainsi facilement reconnaître des indices du TCSP et les utiliser comme signes d'alerte précoce pour ce sous-type de Parkinson. »

Lukas Pavelka est interne en neurologie au CHL et médecin chercheur au NCER-PD.
Lukas Pavelka ist auszubildender Neurologe am CHL und forscher Arzt am NCER-PD.

Schlafstörung und Untergruppe der Parkinson-Krankheit

» Das NCER-PD Team versucht zu verstehen, warum Menschen, die seit ähnlich langer Zeit an Parkinson erkrankt sind, unterschiedliche Symptome und Krankheitsverläufe aufweisen. Dabei entdeckten sie, dass die auf der vorherigen Seite beschriebene RBD-Schlafstörung einen spezifischen Subtyp der Parkinson-Krankheit definiert. Die Studie basiert auf Daten der Luxemburger Parkinson-Studie, die auch das Schlafverhalten der Teilnehmer untersucht. Das Forschungsteam konnte feststellen, dass RBD bei einer bestimmten Untergruppe der Parkinson-Krankheit besonders häufig auftritt.

Diese Form der Erkrankung ist durch das frühe Auftreten von nicht-motorischen Symptomen wie psychischen Problemen, Verdauungsstörungen oder Störungen der Blutdruckregulation gekennzeichnet, was darauf hindeutet, dass der Krankheitsverlauf möglicherweise nicht im Gehirn, sondern bereits früher im autonomen Nervensystem oder im Nervensystem des Darms beginnt. Diese Untergruppe der Erkrankung wird daher oft als "Body-First", also "Körper zuerst" bezeichnet.

FR Le lien entre l'intestin et le cerveau est un axe de recherche prometteur, lisez plus à la page suivante.

DE Die Verbindung zwischen Darm und Gehirn ist ein vielversprechender Forschungsansatz, mehr dazu auf der nächsten Seite.



Früherkennung und gezielte Therapie

Diese Erkenntnisse erklären nicht nur die unterschiedliche Parkinson-Symptomatik bei verschiedenen Patienten, sondern ermöglichen es Ärzten auch, bestimmte Anzeichen der Parkinson-Krankheit, wie die RBD-Schlafstörung, frühzeitig zu erkennen und diese Untergruppe von Patienten gezielter zu behandeln.

Die Studie machte auch auf geschlechtsspezifische Unterschiede bei Parkinson aufmerksam. Die Analyse ergab, dass Männer nicht zwangsläufig anfälliger für RBD sind, jedoch häufiger als Frauen einen Verlust des Geruchssinns und Bewegungsblockaden aufweisen.

Mehr zu den geschlechtsspezifischen Unterschieden bei der Parkinson-Krankheit auf [Seite 23](#).

Ein Blick in die Zukunft

Zusammenfassend liefert diese Studie wertvolle Erkenntnisse über den Zusammenhang zwischen der RBD-Schlafstörung und einer bestimmten Form der Parkinson-Krankheit. Die einfache Anwendung eines Fragebogens zur Schlafüberwachung ermöglicht Ärzten, Anzeichen von RBD frühzeitig zu erkennen und zu behandeln. Dies ist ein wichtiger Schritt für die Versorgung und das Wohlbefinden von Parkinson-Patienten.

Ebenso trägt diese Forschung zu einem besseren Verständnis der vielfältigen Faktoren bei, die die Frühstadien der Erkrankung definieren. Nur durch die sichere Identifikation von Frühstadien, bevor erste Bewegungs-Störungen der Parkinson-Krankheit auftreten, können in Zukunft Maßnahmen zur Prävention empfohlen und Medikamente zur Verminderung des Voranschreitens der Erkrankung entwickelt werden, was letztlich zu einer Verbesserung der Lebensqualität von Menschen mit Parkinson führen soll.

„Unsere Ergebnisse konnten mithilfe eines Fragebogens zum Schlafverhalten der Patienten erzielt werden, ohne dass die Betroffenen ein Schlaflabor aufsuchen mussten. Damit können Ärzte Hinweise auf eine RBD-Schlafstörung leicht erkennen und als Frühzeichen für diesen Parkinson-Subtyp nutzen“, erklärt Dr. Pavelka.

Parkinson et le microbiome

» Outre les facteurs génétiques discutés aux pages suivantes, les facteurs environnementaux influencent également la maladie de Parkinson. Depuis quelque temps, une attention particulière est accordée au microbiome intestinal — les microorganismes qui vivent dans l'intestin. Ceci en particulier depuis que l'analyse de plus de 300 échantillons de selles, collectés auprès des participants à l'Étude luxembourgeoise sur la maladie de Parkinson, a montré que le microbiome est modifié chez les personnes atteintes de la maladie par rapport aux personnes témoins.

Modifications du microbiome

Le microbiome humain est constitué d'environ autant de microorganismes que de cellules présentes dans le corps humain. Rien que dans l'intestin, il existe plus de 1 000 espèces différentes de ces organismes qui normalement vivent en équilibre. Toutefois, si cet équilibre est perturbé, différentes maladies peuvent apparaître. Il est soupçonné que de tels changements de l'équilibre intestinal pourraient contribuer à l'apparition de la maladie de Parkinson, et ne pas en être seulement une conséquence.

Pour étudier les effets d'une altération du microbiome dans la maladie de Parkinson, l'équipe de NCER-PD a reconstruit le microbiome des participants à l'aide de modèles informatiques développés au *Luxembourg Centre for Systems Biomedicine* (LCSB) de l'Université du Luxembourg. Il a été constaté qu'au moins sept espèces bactériennes étaient plus fréquentes chez les personnes vivant avec la maladie que chez les témoins. Un exemple d'un tel microorganisme est la bactérie *Bilophila wadsworthia*, associée depuis longtemps à la progression de la maladie et à la constipation qui peut l'accompagner. L'équipe a également étudié de petites molécules, appelées métabolites, produites par les organismes du microbiome. Les modèles ont montré que, chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson, le taux de production de neuf métabolites est changé par rapport aux contrôles. Certains métabolites sont également associés à des changements inflammatoires qui peuvent favoriser la maladie de Parkinson.

« Notre recherche se concentre sur l'analyse du microbiome et de son lien avec des maladies complexes comme la Covid-19 ou la maladie de Parkinson. Le NCER-PD représente un partenaire précieux avec lequel nous entretenons des échanges étroits », explique Prof. Paul Wilmes, directeur du groupe de recherche au LCSB.

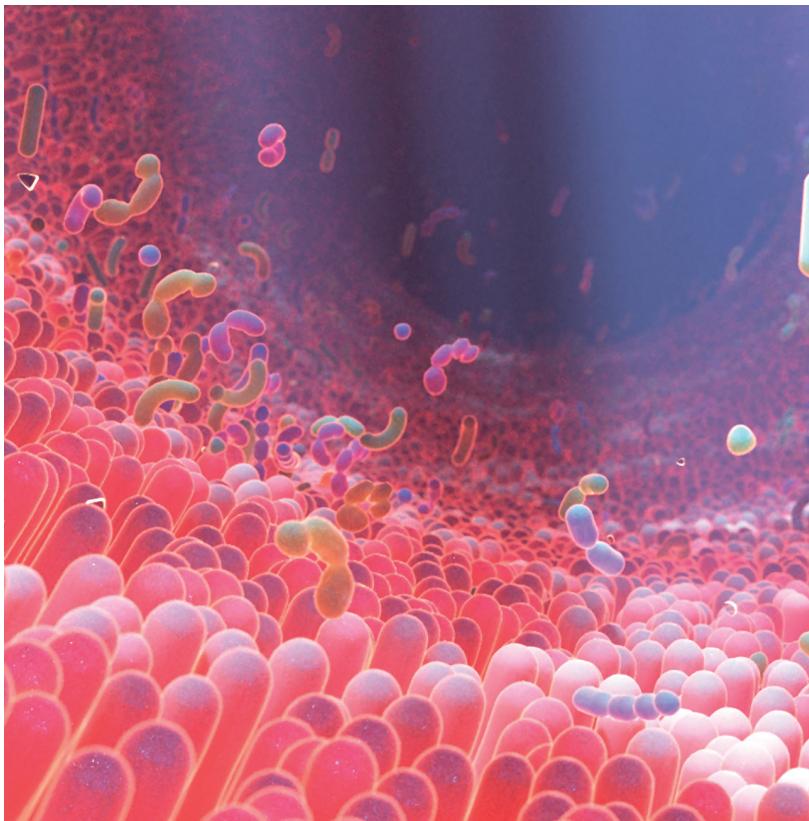
Un axe de recherche prometteur

Concernant l'étude du lien entre le microbiome et la maladie de Parkinson, le NCER-PD est en contact étroit avec le groupe de recherche *Systems Ecology* du LCSB. Ce dernier a notamment développé les modèles informatiques qui sont utilisés dans la recherche de NCER-PD et étudie également le rôle du microbiome dans d'autres maladies.

L'équipe du LCSB, en collaboration avec les partenaires internationaux de NCER-PD, a découvert que 80 % des modifications du microbiome observées chez les personnes vivant avec la maladie de Parkinson se retrouvent également chez les personnes atteintes par le TCSP, un trouble du sommeil discuté aux pages précédentes. Cela indique que les modifications du microbiome commencent bien avant l'apparition des premiers symptômes moteurs.

Actuellement, l'équipe se penche sur la question de savoir comment l'alimentation influence la composition du microbiome intestinal et comment cela se répercute sur la progression et la sévérité des symptômes de la maladie de Parkinson. Pour ce faire, les chercheurs utilisent, d'une part, un modèle de souris, et d'autre part, une technologie unique d'organe sur puce qui permet d'analyser en laboratoire les interactions entre le microbiome intestinal, les cellules immunitaires et les cellules nerveuses.

Le microbiome est associé à de nombreuses autres maladies, notamment les allergies, les maladies auto-immunes, le diabète et certains troubles mentaux.



Parkinson und das Mikrobiom

» Neben den genetischen Faktoren, die auf den folgenden Seiten erläutert werden, haben auch Umweltfaktoren einen Einfluss auf die Parkinson-Krankheit. Seit einiger Zeit wird daher dem menschlichen Darmmikrobiom - den Bakterien, die in unserem Darm leben - mehr Aufmerksamkeit geschenkt. Insbesondere seit die Analyse von mehr als 300 Stuhlproben der Teilnehmer der Luxemburger Parkinson-Studie gezeigt hat, dass das Mikrobiom bei Menschen mit Parkinson im Vergleich zu Kontrollpersonen verändert ist.

Veränderungen des Mikrobioms

Das menschliche Mikrobiom besteht aus etwa so vielen Mikroorganismen wie es Zellen im menschlichen Körper gibt. Allein im Darm gibt es mehr als 1000 verschiedene Arten dieser Organismen, die normalerweise im Gleichgewicht leben. Ist dieses Gleichgewicht jedoch gestört, können verschiedene Krankheiten entstehen. Es wird vermutet, dass solche Veränderungen im Gleichgewicht des Darms zur Entstehung der Parkinson-Krankheit beitragen können und nicht nur eine Folge dessen sind.

Um die Auswirkungen eines veränderten Mikrobioms bei Parkinson zu untersuchen, rekonstruierten die Forscher des NCER-PD das Mikrobiom jedes Teilnehmers mithilfe von Computermodellen, die am *Luxembourg Centre for Systems Biomedicine* (LCSB) der Universität Luxemburg entwickelt wurden. Dabei stellten sie fest, dass mindestens sieben Bakterienarten bei Menschen mit Parkinson häufiger vorkommen als bei Kontrollpersonen. Eine Art, die häufiger gefunden wurde, ist zum Beispiel das Bakterium *Bilophila wadsworthia*. Dieses Bakterium wird seit langem mit dem

Fortschreiten der Parkinson-Krankheit und der häufig damit einhergehenden Verstopfung in Verbindung gebracht. Das Team untersuchte auch Stoffwechselprodukte, so genannte Metabolite, die von den Mikroorganismen ausgeschieden werden. Die Modelle zeigten, dass das Mikrobiom von Parkinson-Patienten eine unterschiedliche Produktionsrate für neun dieser Stoffwechselprodukte aufweist, von denen einige auch mit entzündlichen Veränderungen in Verbindung gebracht werden, welche die Parkinson-Krankheit begünstigen können.

Vielversprechender Forschungsschwerpunkt

Insbesondere bei der Erforschung des Mikrobioms und seinem Zusammenhang mit der Parkinson-Krankheit stehen die Forscher des NCER-PD in sehr engem Kontakt mit der *Systems Ecology* Forschungsgruppe des LCSB. Diese hat die Computermodelle entwickelt, die direkt in die Forschung des NCER-PD einfließen, und untersucht die Rolle des Mikrobioms auch bei anderen Krankheiten.

Das LCSB-Forschungsteam hat dabei in Zusammenarbeit mit den internationalen NCER-PD Kollaborations-Partnern herausgefunden, dass 80 % der Veränderungen im Mikrobiom, die bei der Parkinson-Krankheit auftreten, auch bei Menschen mit RBD-Schlafstörungen zu finden sind. Das bedeutet, dass die Veränderungen im Mikrobiom bereits vor dem Auftreten der ersten motorischen Symptome beginnen. Aktuelle Forschungsfragen des Teams beziehen sich darauf, wie die Ernährung die Zusammensetzung des Darmmikrobioms beeinflusst und wie sich dies auf das Fortschreiten und die Schwere der Parkinson-Symptome auswirkt. Dazu verwenden die Forschenden einerseits ein Mausmodell der Parkinson-Krankheit, andererseits eine einzigartige Organ-auf-Chip Technologie, mit dem die Wechselwirkungen zwischen Mikrobiom, Immun- und Nervenzellen im Labor genau analysiert werden können.



„Unsere Forschung konzentriert sich auf die Analyse des Mikrobioms und dessen Zusammenhang mit komplexen Krankheiten wie Covid-19 oder Parkinson. Das NCER-PD ist ein wertvoller Partner in Luxemburg, mit dem wir in engem Austausch stehen“, erklärt Prof. Paul Wilmes, Leiter der Forschungsgruppe am LCSB.

Das Mikrobiom wird mit vielen anderen Krankheiten in Verbindung gebracht, darunter Allergien, Autoimmunerkrankungen, Diabetes und psychische Störungen.

Génétique de la maladie de Parkinson

» Bien que la maladie de Parkinson ne soit généralement pas considérée comme héréditaire, il est connu que des mutations génétiques en soient la cause dans environ 20 % des cas. L'équipe de NCER-PD étudie les mutations déjà connues, mais recherche aussi de nouvelles modifications génétiques pouvant être associées à une sensibilité accrue à la maladie.

Déetecter les mutations génétiques par analyse de l'ADN

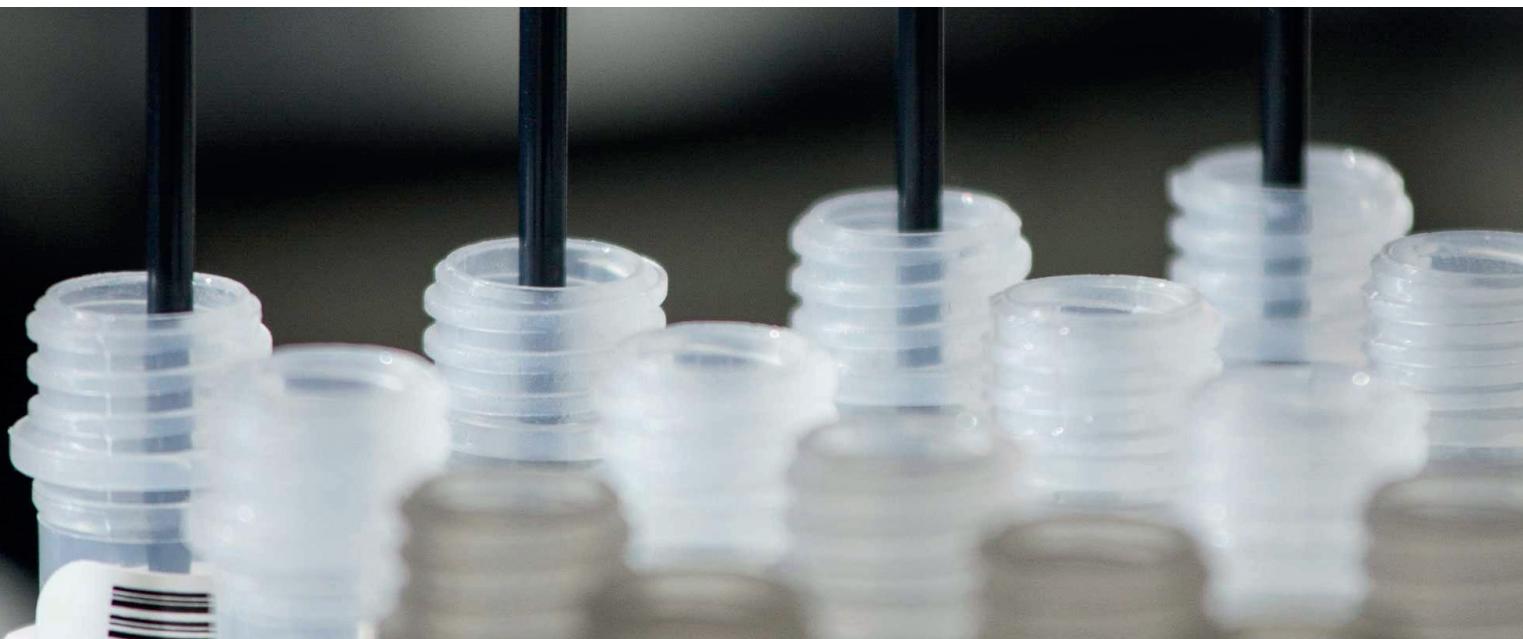
Pour pouvoir détecter des mutations associées à la maladie de Parkinson, l'ADN qui porte l'information génétique doit être déchiffré. Le point de départ de ces analyses sont les échantillons de sang des participants à l'Étude luxembourgeoise sur la maladie de Parkinson. L'ADN est isolé des échantillons de sang, amplifié et puis séquencé. Cela signifie que le code génétique, qui se compose des quatre lettres A, T, C et G, est déchiffré. Afin de assurer qu'aucune erreur ne soit commise lors du déchiffrage, les régions particulièrement intéressantes de l'ADN sont séquencées plusieurs fois. Les chercheurs sont ainsi certains que le résultat de l'analyse correspond bien à la séquence génétique du participant. Pour découvrir des mutations génétiques, cette séquence est ensuite comparée à l'information génétique des personnes contrôles.

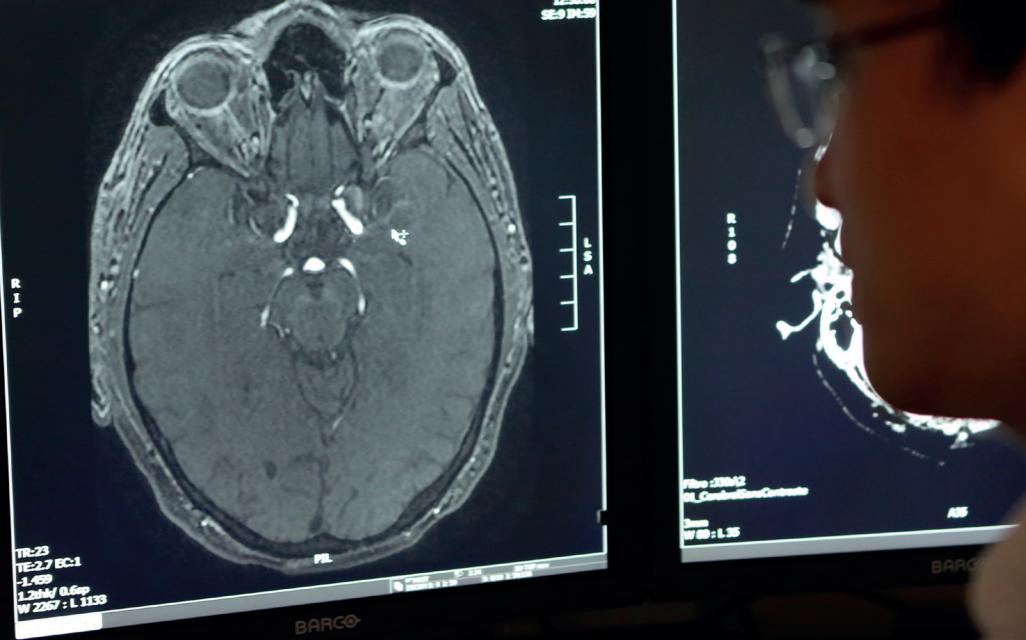
La mutation du gène GBA

Le gène GBA est globalement considéré comme l'un des principaux gènes associés à l'apparition de la maladie de Parkinson. Ce gène contient les instructions de production de la protéine bêta-glucocérobrosidase, responsable de la dégradation de protéines défectiveuses dans les cellules. Dans le cas de la maladie de Parkinson, c'est principalement la protéine alpha-synucléine qui est mal repliée et qui s'accumule dans les cellules nerveuses des personnes atteintes. Si le gène GBA est muté, les cellules ne peuvent plus éliminer efficacement ce déchet protéique, ce qui entraîne leur dysfonctionnement et leur mort.

Pour chaque gène, il existe deux copies dans une cellule, une copie étant héritée de chaque parent. Les personnes portant une mutation sur les deux copies du gène GBA développent un trouble métabolique particulier dans l'enfance, appelé maladie de Gaucher. En présence d'une mutation sur seulement l'une des deux copies du gène, la probabilité de développer la maladie de Parkinson peut atteindre 30 %. La présence d'une mutation GBA n'entraîne donc pas nécessairement le développement de la maladie de Parkinson, mais constitue un important facteur de risque génétique.

« De telles analyses génétiques sont un élément important de notre étude. Un gène particulièrement intéressant que nous étudions est le gène GBA, qui représente la cause génétique la plus fréquente de la maladie de Parkinson au Luxembourg. Nous voulons également identifier de nouvelles mutations qui sont liées à la maladie afin de mieux comprendre ses causes », explique Sinhuja Pachchek, doctorante au LCSB de l'Université du Luxembourg.





L'étude GBA-IRM

Afin de savoir plus sur les effets des mutations GBA sur la structure et la fonction du cerveau, l'équipe de NCER-PD a lancé la nouvelle étude GBA-IRM. L'objectif est, entre autres, de faire la distinction entre les porteurs de mutations GBA qui développent la maladie de Parkinson et ceux qui ne montrent pas du tout de symptômes neurologiques. L'équipe cherche à comprendre quels sont les facteurs qui conduisent à l'apparition de la maladie lorsqu'une mutation est présente, ceci en étudiant la structure exacte du cerveau à l'aide d'imagerie IRM.

Les participants à l'Étude luxembourgeoise sur la maladie de Parkinson, dont l'analyse génétique a révélé une mutation GBA, sont invités à participer à cette étude, menée en collaboration avec le prestigieux *Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour* à Nijmegen, aux Pays-Bas, l'un des principaux centres européens d'imagerie médicale pour les maladies neurodégénératives.

L'identification de changements précoce dans la structure et la fonction du cerveau, associée à l'analyse génétique, aidera à l'avenir à identifier plus rapidement les porteurs de mutations GBA. Ceux-ci pourraient alors bénéficier d'un traitement neuroprotecteur précoce afin de prévenir la neurodégénérescence conduisant à la maladie de Parkinson.

Les premiers essais cliniques de médicaments avec des personnes vivant avec la maladie de Parkinson et porteurs de mutations GBA sont déjà en cours. Ils visent à corriger la fonction perturbée de la protéine bêta-glucocérébrosidase, et ainsi rétablir la capacité des cellules à éliminer des protéines alpha-synucléine mal repliées. Ceci devrait ralentir, voire arrêter, le vieillissement cellulaire prématûr qui est à la base de cette maladie chroniquement progressive.

Accumulation de petites variations génétiques

Étant donné qu'une mutation génétique spécifique, telle que celle du gène GBA, n'est la cause de la maladie de Parkinson chez que 20 % des patients, les chercheurs soupçonnent depuis longtemps qu'une accumulation de différentes variations génétiques, insignifiantes en soi, pourraient néanmoins contribuer au déclenchement de la maladie.

Sur base des nombreuses données génétiques des participants à l'Étude luxembourgeoise sur la maladie de Parkinson, les chercheurs ont pu montrer que même de petites modifications génétiques peuvent favoriser l'apparition de la maladie.

La manière dont la maladie se développe à partir d'une telle accumulation de modifications génétiques, et la façon dont ce processus peut être évité, font l'objet de recherches supplémentaires.

« Nos recherches montrent que différentes variations génétiques peuvent influencer différents aspects de la maladie, comme sa façon de progresser ou l'âge auquel elle survient. Cependant, cela n'est pas uniquement déterminé par les gènes, mais très probablement aussi par d'autres facteurs que nous pouvons éventuellement influencer par un mode de vie et une alimentation plus sains ou par un entraînement de la mémoire », explique Prof. Krüger.

Genetik der Parkinson-Krankheit

» Obwohl die Parkinson-Krankheit im Allgemeinen nicht als erblich angesehen wird, scheint in etwa 20 % der Fälle eine genetische Veränderung, eine so genannte Mutation, die Ursache zu sein. Das Team des NCER-PD erforscht daher einerseits bereits bekannte Genmutationen, sucht aber auch nach neuen Genveränderungen, die mit einer erhöhten Anfälligkeit für die Parkinson-Krankheit in Verbindung gebracht werden können.

Genmutationen per DNA-Analyse aufspüren

Um Genmutationen nachweisen zu können, muss die DNA, die die Erbinformation trägt, analysiert werden. Ausgangspunkt für diese Untersuchungen sind Blutproben von Teilnehmern der Luxemburger Parkinson-Studie. Aus den Blutproben wird die DNA isoliert, vervielfältigt und anschließend sequenziert. Das bedeutet, dass der genetische Code, der aus den vier Buchstaben A, T, C und G besteht, entziffert wird. Um sicherzugehen, dass beim Entziffern keine Fehler passieren, werden besonders interessante Abschnitte der DNA mehrfach abgelesen. So sind die Forscher sicher, dass das Ergebnis der Analyse auch mit der Gensequenz des Teilnehmers übereinstimmt. Um Genmutationen zu entdecken, wird diese Sequenz dann mit der Erbinformation von Gesunden verglichen.

Die GBA-Genmutation

Das GBA-Gen gilt weltweit als eines der wichtigsten Gene, das mit der Entstehung der Parkinson-Krankheit in Verbindung gebracht wird. Dieses Gen enthält die Bauanleitung für das Eiweiß Beta-Glucocerebrosidase, das für den Abbau von fehlerhaften Proteinen in unseren Zellen verantwortlich ist. Bei der Parkinson-Krankheit ist es hauptsächlich das fehlgefaltete Protein alpha-Synuklein, das sich in den Nervenzellen der Betroffenen ansammelt. Ist das GBA-Gen mutiert, können die Zellen dieses Abfallprodukt nicht mehr effizient entsorgen, was zu ihrer Fehlfunktion und später zu ihrem Absterben führt.

Von jedem Gen gibt es in einer Zelle zwei Kopien. Jeweils eine Kopie wird von einem Elternteil vererbt. Menschen, bei denen beide Kopien des GBA-Gens mutiert sind, entwickeln eine besondere Stoffwechselstörung in der Kindheit, die als Gaucher-Krankheit bezeichnet wird. Liegt eine Mutation in nur einem der beiden GBA-Gene vor, beträgt die Wahrscheinlichkeit, an Parkinson zu erkranken, bis zu 30 %. Das Vorliegen einer GBA-Mutation führt also nicht zwangsläufig zur Entwicklung der Parkinson-Krankheit, sondern stellt lediglich einen wichtigen genetischen Risikofaktor dar.

„Solche genetischen Analysen sind ein wichtiger Bestandteil unserer Studie. Ein besonders interessantes Gen, das wir untersuchen, ist das GBA-Gen, da es die häufigste genetische Ursache für Parkinson in Luxembourg darstellt.“

„Wir wollen aber auch neue Gene identifizieren, die direkt mit Parkinson in Verbindung stehen, um die Ursachen der Krankheit besser zu verstehen“, erklärt Sinhuja Pachchek, Doktorandin am LCSB der Universität Luxemburg.

DE Die Grundlage der Genanalyse sind Blutproben von Teilnehmenden der Luxemburger Parkinson-Studie. Diese werden an der IBBL Biobank am Luxembourg Institute of Health bei -80°C aufbewahrt.

FR L'analyse génétique se base sur des échantillons de sang de participants à l'Étude luxembourgeoise sur la maladie de Parkinson. Ces échantillons sont conservés à la biobanque IBBL du Luxembourg Institute of Health à -80°C.





Die GBA-MRT-Studie

Um mehr über die Auswirkungen von GBA-Mutationen auf die Struktur und Funktion des Gehirns zu erfahren, hat das NCER-PD eine neue Studie initiiert. Ziel ist es, unter anderem, zwischen GBA-Mutationsträgern, die an Parkinson erkranken, und solchen, die keine neurologischen Symptome entwickeln, zu unterscheiden. Man will also verstehen, welche Faktoren zum Ausbruch der Krankheit führen, wenn die Mutation vorhanden ist, indem man die genaue Struktur des Gehirns mithilfe von MRT-Bildgebung untersucht.

Teilnehmer der Luxemburger Parkinson-Studie, bei denen die genetische Analyse eine GBA-Mutation ergeben hat, werden zu dieser Studie eingeladen, die in Zusammenarbeit mit dem renommierten *Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour* im niederländischen Nijmegen, einem der führenden europäischen Zentren für bildgebende Verfahren bei neurodegenerativen Erkrankungen, durchgeführt wird.

Die Identifizierung früher Veränderungen in Struktur und Funktion des Gehirns in Verbindung mit der Genanalyse wird den Wissenschaftlern in Zukunft helfen, Träger von GBA-Mutationen schneller zu identifizieren. Diese könnten dann von einer frühzeitigen neuroprotektiven Behandlung profitieren, um die Neurodegeneration, die zur Parkinson-Krankheit führt, zu verhindern.

Erste klinische Medikamenten-Studien bei Menschen mit Parkinson, die Mutationen im GBA-Gen tragen, laufen bereits. Sie zielen darauf ab, die gestörte Funktion des Beta-Glucocerebrosidase Eiweißes wiederherzustellen und so die vorzeitige Zellalterung, die der chronisch fortschreitenden Krankheit zugrunde liegt, zu verlangsamen oder gar zu stoppen.

Anhäufung kleiner Genveränderungen

Da nur bei etwa 20 Prozent der Parkinson-Patienten eine einzelne Mutation für die Erkrankung verantwortlich ist, vermuteten Forscher schon lange, dass eine Anhäufung von verschiedenen Genveränderungen, die für sich genommen unbedeutend sind, in der Summe dennoch zum Ausbruch der Krankheit beitragen könnten. Anhand der umfangreichen genetischen Daten der Teilnehmer der Luxemburger Parkinson-Studie konnten die Forscher nun zeigen, dass auch kleine genetische Veränderungen das Auftreten der Krankheit begünstigen können.

Wie sich die Krankheit aus einer solchen Anhäufung genetischer Veränderungen entwickelt und wie dieser Prozess ganz verhindert werden kann, ist Gegenstand weiterer Forschungen.

„Unsere Untersuchungen zeigen, dass unterschiedliche genetische Variationen verschiedene Aspekte der Erkrankung beeinflussen können, wie zum Beispiel die Art des Krankheitsverlaufs oder das Erkrankungsalter. Dies wird aber nicht allein durch die Gene bestimmt, sondern höchstwahrscheinlich auch durch andere Faktoren, die wir möglicherweise durch eine gesündere Lebensweise und Ernährung oder durch Gedächtnistraining beeinflussen können“, erklärt Prof. Krüger.

Accès à des traitements innovants grâce aux essais cliniques

» En collaboration avec des partenaires internationaux, l'équipe de NCER-PD participe à des études cliniques sélectionnées, indispensables pour étudier l'efficacité de nouveaux traitements de la maladie de Parkinson. Les participants à l'Étude luxembourgeoise sur la maladie de Parkinson peuvent ainsi contribuer directement au développement de nouvelles thérapies contre la maladie et potentiellement bénéficier eux-mêmes des dernières avancées.

Résultats prometteurs de l'étude SCOL

L'étude SCOL, lancée en 2021, a pour objectif d'évaluer un nouveau dispositif médical permettant l'administration continue de lévodopa par voie orale. Sous forme de comprimés, la lévodopa est considérée comme un traitement standard de la maladie de Parkinson et vise à substituer la production diminuée de dopamine. L'administration continue du médicament permettrait de mieux traiter les symptômes, notamment les fluctuations motrices associées avec les comprimés. Cette seconde phase de l'étude clinique a été menée en parallèle en Italie, en Espagne et au Luxembourg et s'est achevée récemment avec des résultats prometteurs. La lévodopa est libérée en continu, permettant un taux sanguin plus stable qu'avec un traitement classique par comprimés. Les patients ont observé moins de phases « off », ils ont bien toléré le système et l'ont facilement intégré dans leur quotidien.

« Les sept participants au Luxembourg ont fait état d'une amélioration de leur qualité de vie grâce au système mis en place dans la région postérieure de la bouche », explique Dr Deborah McIntyre, neurologue au Luxembourg Institute of Health (LIH) et responsable de l'étude clinique.

L'équipe de NCER-PD prévoit maintenant de participer à la troisième et dernière phase de l'étude SCOL avant une éventuelle autorisation. Celle-ci nécessite 300 participants dans le monde entier.

PADOVA : première immunothérapie contre la maladie de Parkinson

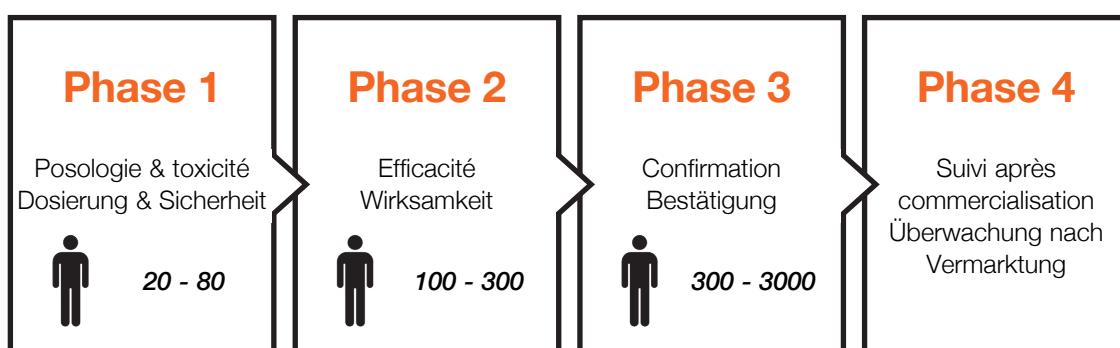
L'équipe de NCER-PD participe également à l'étude internationale PADOVA, menée au Luxembourg par le Luxembourg Institute of Health (LIH) et le Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL). Il s'agit d'une étude clinique visant à évaluer l'efficacité du Prasinezumab administré par voie intraveineuse dans un stade précoce de la maladie de Parkinson. L'étude examine l'effet du nouveau médicament, qui cible la protéine alpha-synucléine, responsable des dommages causés aux cellules nerveuses.

L'étude PADOVA est menée simultanément en Grande-Bretagne, en Espagne, en Italie, en Pologne, en Autriche, en France, au Canada et aux États-Unis, et vise à ralentir la progression chronique de la maladie de Parkinson. Pendant une période d'environ deux ans, les participants éligibles recevront chaque mois, en plus de leur traitement habituel, du Prasinezumab ou un placebo.

Prasinezumab est une immunothérapie composée d'anticorps qui empêchent l'agrégation de l'alpha-synucléine dans les cellules nerveuses du cerveau. Plus de 500 participants, dont six personnes vivant avec la maladie de Parkinson au Luxembourg, contribuent actuellement à cette étude importante.

Une autre étude sera prochainement lancée avec le soutien de la Michael J. Fox Foundation pour déterminer si cette immunothérapie pourrait, chez les personnes vivant avec la maladie de Parkinson et porteurs d'une mutation du gène GBA, avoir un effet protecteur contre les troubles de la mémoire qui se développent souvent durant l'évolution de cette forme de la maladie.

FR Les quatre phases d'une étude clinique
DE Die vier Phasen einer klinischen Studie



Zugang zu innovativen Behandlungen durch klinische Studien

» In Zusammenarbeit mit internationalen Partnern nimmt das Team des NCER-PD an ausgewählten klinischen Studien teil, die unerlässlich sind, um die Wirksamkeit der neuesten Behandlungsmethoden für die Parkinson-Krankheit zu untersuchen. So können Teilnehmende der Luxemburger Parkinson-Studie direkt an der Entwicklung neuer Parkinson-Therapien mitwirken und möglicherweise selbst von den neuesten Fortschritten profitieren.

Hoffnungsvolle Ergebnisse der SCOL-Studie

Die 2021 gestartete SCOL-Studie dient der Bewertung eines neuen Medizinprodukts, das eine kontinuierliche Verabreichung von Levodopa in den Mund ermöglicht. Levodopa in Tablettenform gilt als Standardbehandlung der Parkinson-Krankheit und soll die verminderte Dopaminproduktion ersetzen. Mit der kontinuierlichen Verabreichung des Medikaments sollen nun vor allem die typischen Schwankungen der Mobilität die bei Tabletten vorkommt besser behandelt werden. Die zweite Phase dieser klinischen Studie wurde parallel in Italien, Spanien und Luxemburg durchgeführt und kürzlich mit vielversprechenden Ergebnissen abgeschlossen. Levodopa wird kontinuierlich freigesetzt, so dass der Blutspiegel stabiler ist als bei einer Behandlung mit Tabletten. Die Patienten hatten weniger „Off-Phasen“, vertrugen das System gut und integrierten es leicht in ihren Alltag. Aufgrund dieses Erfolges plant das NCER-PD Team nun die Teilnahme an der dritten und letzten Phase von SCOL vor einer möglichen Zulassung. Diese wird weltweit 300 Teilnehmer umfassen.



FR Le système DopaFuse délivre la lévodopa directement dans la partie postérieure de la bouche. Ceci de manière continue et à une vitesse contrôlée.

DE Das DopaFuse-System gibt Levodopa kontinuierlich und mit kontrollierter Geschwindigkeit direkt in den hinteren Mundbereich ab.

“Die sieben Teilnehmer in Luxemburg berichteten von einer verbesserten Lebensqualität durch das im hinteren Mundbereich eingesetzte System”, erklärt Dr. Deborah McIntyre, Neurologin am Luxembourg Institute of Health (LIH) und Leiterin der klinischen Studie.

PADOVA: Erste Immuntherapie gegen Parkinson

Über das Luxembourg Institute of Health (LIH) und das Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL) ist das NCER-PD Team auch an der internationalen PADOVA-Studie beteiligt. Dabei handelt es sich um eine klinische Studie zur Bewertung der Wirksamkeit von intravenös verabreichtem Prasinezumab bei Parkinson im Frühstadium. Die Studie untersucht das neue Medikament, das auf das alpha-Synuklein Protein abzielt, das für die krankheitsbedingte Schädigung der Nervenzellen verantwortlich gemacht wird.

Die PADOVA-Studie wird zeitgleich in Großbritannien, Spanien, Italien, Polen, Österreich, Frankreich, Kanada und den USA durchgeführt und hat zum Ziel das chronische Voranschreiten der Parkinson-Krankheit zu verlangsamen. Über einen Zeitraum von etwa zwei Jahren erhalten geeignete Teilnehmer zusätzlich zu ihrer üblichen Parkinson-Therapie monatlich Prasinezumab oder ein Scheinmedikament (Placebo). Prasinezumab ist eine Immuntherapie, bei der Antikörper die Ablagerung des alpha-Synuklein Eiweißes im Gehirn verhindern sollen. Mehr als 500 Teilnehmer, darunter sechs Menschen mit Parkinson aus Luxemburg, tragen aktuell zu dieser wichtigen Studie bei.

In Kürze wird mit Unterstützung der Michael J. Fox Foundation eine weitere Studie beginnen, in der untersucht wird, ob diese Immuntherapie insbesondere bei Parkinson-Patienten mit einer GBA-Gen-Mutation einen schützenden Effekt gegen die Gedächtnisstörung haben könnte, die sich im Verlauf dieser Form der Parkinson-Krankheit häufig entwickelt.

Influence du sexe sur l'expression des gènes

» Il est connu depuis longtemps que les hommes sont plus souvent atteints de la maladie de Parkinson que les femmes. Mais, il existe également des différences au niveau des symptômes : la rigidité musculaire ou la perte de l'odorat sont plus fréquentes chez les hommes, tandis que les tremblements sont souvent plus prononcés chez les femmes. Afin de comprendre les mécanismes cellulaires à la base de ces différences, les chercheurs de NCER-PD ont comparé l'expression des gènes dans la maladie de Parkinson entre les deux sexes. L'expression des gènes est le processus par lequel les gènes sont lus par les cellules et peut conduire à différents comportements cellulaires, même si la séquence génétique est inchangée.



« Notre analyse montre qu'il existent des différences dans l'expression des gènes entre les hommes et les femmes vivant avec la maladie de Parkinson. Elle nous indique des voies cellulaires qui pourraient être à l'origine des différences dans les symptômes que nous observons entre les sexes », explique Prof. Enrico Glaab, directeur de l'équipe de recherche Biomedical Data Science du LCSB.

Différences entre les sexes

L'objectif de l'étude était d'identifier, selon le sexe, les gènes qui s'expriment différemment lors de la maladie de Parkinson. Autrement dit, les chercheurs ont voulu savoir quels gènes sont lus plus ou moins souvent en comparaison avec des personnes contrôles. Il s'agissait également d'étudier les éventuelles voies biologiques et les réseaux de régulation associés à ces changements.

L'étude a identifié plusieurs gènes candidats qui sont notamment liés au métabolisme de la dopamine et au fonctionnement des mitochondries, les producteurs énergétiques des cellules. D'autres gènes, qui influencent, par exemple, le pH dans les mitochondries ou le développement du système nerveux, ont aussi été exprimés plus fréquemment chez l'un ou l'autre sexe. Des perturbations au niveau de certains de ces mécanismes sont des caractéristiques moléculaires connues de la maladie de Parkinson.

Les facteurs de transcription comme chefs d'orchestre

Parmi les gènes identifiés, dont l'expression est spécifique au sexe, se trouvent aussi des facteurs de transcription. Ce sont des produits géniques qui influencent l'expression de plusieurs autres gènes et peuvent ainsi former des réseaux de régulation : une petite modification de l'expression d'un facteur de transcription peut entraîner des changements étendus et profonds dans le programme d'expression génétique entier d'une cellule.

Par exemple, une diminution de l'expression du facteur de transcription NRA4A2, observée principalement chez les hommes, influence l'ensemble du métabolisme de la dopamine. De même, le facteur de transcription STAT3, qui est censé réguler l'inflammation des cellules nerveuses, est exprimé différemment chez les femmes atteintes de la maladie de Parkinson.

L'étude suggère ainsi une possible influence du sexe sur le développement de la maladie et identifie certaines cibles potentielles pour des recherches supplémentaires et des traitements visant les processus cellulaires sous-jacents.

Einfluss des Geschlechtes auf die Genexpression

» Seit langem ist bekannt, dass Männer häufiger an Parkinson erkranken als Frauen. Aber auch bei den Krankheitssymptomen gibt es Unterschiede: Muskelsteifheit oder der Verlust des Geruchssinns treten bei Männern häufiger auf, während bei Frauen das Zittern oft stärker ausgeprägt ist.

Um die zellulären Mechanismen zu verstehen, die diesen Unterschieden zugrunde liegen, haben Forscher des NCER-PD die Genexpression bei der Parkinson-Krankheit zwischen Männern und Frauen verglichen. Die Genexpression ist der Prozess bei dem die Gene von der Zelle abgelesen werden. Sie kann zu verschiedenen Zellverhalten führen, auch wenn die Gensequenz an sich unverändert bleibt.

Geschlechtsspezifische Unterschiede

Das Ziel der Studie war es, Gene zu identifizieren, deren Expression bei den Geschlechtern unterschiedlich stark ist, d.h. die seltener oder häufiger abgelesen werden als bei gesunden Kontrollpersonen. Zudem sollten mögliche biologische Prozesse und regulatorische Netzwerke untersucht werden, die mit diesen Veränderungen in der Genexpression in Verbindung stehen.

Die Studie identifizierte mehrere Kandidatengene, deren Expression sich je nach Geschlecht unterscheidet. Diese Gene stehen unter anderem im Zusammenhang mit dem Dopaminstoffwechsel und der Funktion der Mitochondrien, den Energiekraftwerken der Zellen. Beides sind bekannte molekulare Merkmale der Parkinson-Krankheit. Andere Gene, die zum Beispiel den pH-Wert in den Mitochondrien oder die Entwicklung des Nervensystems beeinflussen, werden auch bei Frauen oder Männern mit Parkinson unterschiedlich exprimiert.

„Unsere Analyse zeigt, dass es Unterschiede in der Genexpression zwischen Männern und Frauen mit Parkinson gibt. Sie identifiziert auch Zellprozesse, die für die unterschiedlichen Symptome verantwortlich sein könnten“, erklärt Prof. Enrico Glaab, Leiter der Forschungsgruppe Biomedical Data Science am LCSB.

FR L'analyse de l'expression génétique repose sur une grande quantité de données qui doivent être analysées de manière bioinformatique.

DE Die Analyse der Genexpression basiert auf einer großen Menge von Daten, die bioinformatisch analysiert werden müssen.

Transkriptionsfaktoren als Dirigenten der Genexpression

Zu den identifizierten Genen mit geschlechtsspezifischer Expression gehören auch Transkriptionsfaktoren. Dies sind Genprodukte, die die Expression mehrerer anderer Gene beeinflussen. Man spricht hier von regulatorischen Netzwerken, und eine kleine Veränderung in der Expression eines Transkriptionsfaktors kann weitreichende und tiefgreifende Veränderungen im Expressionsprogramm einer Zelle bewirken.

Beispielsweise beeinflusst eine verminderte Expression des Transkriptionsfaktors NRA4A2, die vorwiegend bei Männern mit Parkinson beobachtet wurde, den gesamten Dopaminstoffwechsel. Auch der Transkriptionsfaktor STAT3, der die Entzündung von Nervenzellen regulieren soll, wird bei Männern und Frauen mit Parkinson unterschiedlich exprimiert.

Die Studie legt daher einen möglichen Einfluss des Geschlechts auf die Entwicklung der Krankheit nahe und identifiziert einige mögliche Behandlungen, die auf die zellulären Prozesse abzielen, die identifiziert wurden.

```

// Open("note.dat","rb");if(fp == NULL){printf("Error
// %[^n]",R.note);while(fread(&R,sizeof(R),1,fp) ==
// !isfound == 0){gotoxy(10,5);printf("This Month contains
// %d\n",R.i);printf("Press any key to back");getch();}s
// etColor(15);ClearConsoleToColors(15, 1);
// SetConsoleTitle("Programming Code Abstract Screen");
// int choice;char ch = 'a';while(1){system("cls");sc
// stem("cls");int i = 0, isFound = 0;system("cls");*
// switch(choice){if(fwrite(&R,sizeof(R),1,fp)){gotoxy(
// 25,15);puts("\aFail to save!!\a");ClearColor()
// ;system("Home");getch();fclose(fp);}
// if(fp != NULL){fclose(fp);FILE *fp;int i = 0, isFound = 0;system("cls"
// );
// fp = fopen("note.dat","rb");if(fp == NULL){printf("Error
// %[^n]",R.note);while(fread(&R,sizeof(R),1,fp))*
// !isfound == 0){gotoxy(5,12);printf("Enter the date(DD/MM): ");
// scanf("%d-%d",&R.mm,&R.dd);clearConsole();
// gotoxy(5,15);printf("Enter the Note(50 character max): ");
// scanf("%[^\n]",R.note);if(fwrite(&R,sizeof(R),1,fp))
// != -1){printf("\aSuccess!!\a");ClearColor();}else{c
// olor(25);puts("\aFail to save!!\a");ClearColor();}g
// otoxy(5,15);;getch();fclose(fp);}choice;char ch = 'a';
// while(1){system("cls");if(ch == 'q')break;choice;
// if(ch == '1'){if(isFound == 0){printf("There is no note
// in the file.\n");}else{printf("The note is: %s",R.note);
// printf("\nEnter any key to continue...");getch();}}
// else if(ch == '2'){if(isFound == 0){printf("There is no note
// in the file.\n");}else{printf("The note is: %s",R.note);
// printf("\nEnter any key to continue...");getch();}}
// else if(ch == '3'){if(isFound == 0){printf("There is no note
// in the file.\n");}else{printf("The note is: %s",R.note);
// printf("\nEnter any key to continue...");getch();}}
// else if(ch == '4'){if(isFound == 0){printf("There is no note
// in the file.\n");}else{printf("The note is: %s",R.note);
// printf("\nEnter any key to continue...");getch();}}}
// }
// 
```

Organoïdes : des cellules de peau deviennent des modèles 3D du cerveau

» Étant un organe difficilement accessible, la recherche sur le cerveau se limitait traditionnellement à l'imagerie médicale, à l'analyse de tissus après la mort ou à des modèles animaux. L'étude des processus cellulaires et moléculaires complexes de la maladie de Parkinson était donc fortement limitée. Pour contourner ceci, des chercheurs du Luxembourg Centre for Systems Biomedicine (LCSB) de l'Université du Luxembourg utilisent des modèles de cultures cellulaires de neurones tridimensionnelles, appelés organoïdes, qui sont cultivés à partir de cellules de peau des participants à l'Étude luxembourgeoise sur la maladie de Parkinson.

De l'échantillon de peau au modèle de recherche

L'obtention des organoïdes se fait en plusieurs étapes. D'abord, les cellules de peau données par des participants à l'étude sont reprogrammées en laboratoire de manière qu'elles puissent se transformer en tout type de cellule du corps humain. On parle de cellules souches pluripotentes induites. Celles-ci peuvent ensuite être différencierées en cellules nerveuses par l'ajout de certaines substances messagères.

Ces cultures cellulaires sont déjà très utiles pour obtenir un premier aperçu des mécanismes moléculaires du développement de la maladie, mais ne peuvent pas refléter la complexité du cerveau humain. C'est pourquoi les chercheurs ont développé des cultures cellulaires tridimensionnelles, qu'ils obtiennent en cultivant les cellules nerveuses dans des conditions très spécifiques. Les organoïdes, qui en résultent, peuvent contenir différents types de cellules, comme celles présentes dans le mésencéphale, la région du cerveau particulièrement touchée par la maladie de Parkinson. De cette manière, il est possible de reproduire et d'étudier certains aspects plus complexes de cette région cérébrale.

« Dans les modèles organoïdes, nous pouvons étudier l'interaction entre différents types de cellules nerveuses, et ainsi détecter et analyser les caractéristiques typiques de la maladie de Parkinson », explique Dr Sarah Nickels, chercheuse au LCSB et experte en culture cellulaire organoïde.

FR Les organoïdes de mésencéphale ont une taille de 4 à 6 mm et sont ainsi facilement visibles à l'œil nu.

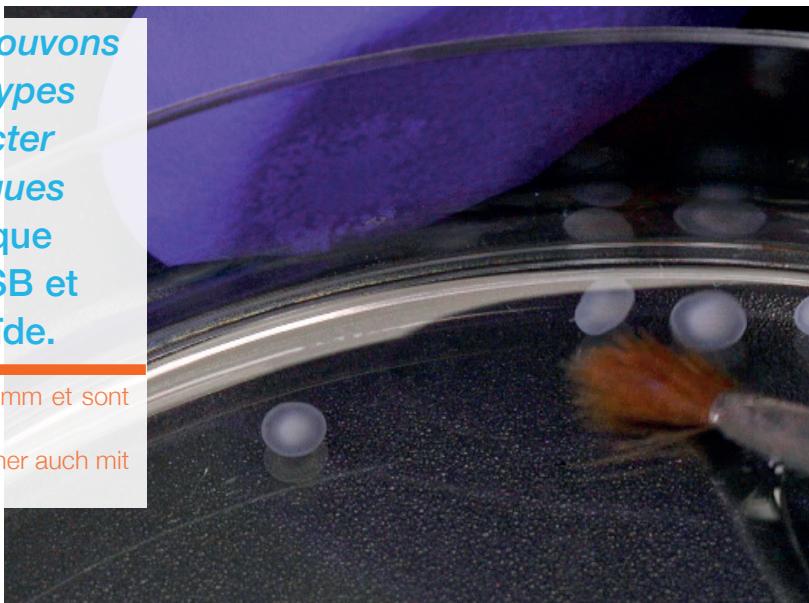
DE Die Mittelhirnorganoide sind etwa 4 bis 6 mm groß und daher auch mit bloßem Auge gutschätzbar.

De nouvelles méthodes de traitement grâce aux organoïdes

Comme les organoïdes proviennent à l'origine d'échantillons de peau de participants de l'Étude luxembourgeoise sur la maladie de Parkinson, ce sont des modèles cellulaires personnalisés qui peuvent être corrélés avec des informations sur l'expression et l'évolution de la maladie. Ils contiennent les informations génétiques et les caractéristiques cellulaires de chaque donneur, ce qui permet aux chercheurs d'analyser des différences individuelles.

Un intérêt particulier est porté aux cellules de personnes porteuses de mutations du gène GBA, connues pour être le principal facteur de risque génétique de la maladie de Parkinson. Tout comme chez les personnes atteintes de cette forme de la maladie, les chercheurs ont pu observer un vieillissement prématué des cellules nerveuses dans les organoïdes du mésencéphale.

Actuellement, les organoïdes sont utilisés pour mieux comprendre les mécanismes exacts qui conduisent au vieillissement prématué de ces cellules nerveuses et comment ils pourraient être inversés. Si cela réussit, l'utilisation d'organoïdes dérivés de patients donnera, à long terme, la possibilité d'identifier des approches thérapeutiques personnalisées pour chaque sous-groupe de patients, grâce à la possibilité de vérifier différents médicaments sur les organoïdes. Comme il est possible de produire des centaines d'organoïdes à partir d'un seul échantillon de peau, cela peut se faire en parallèle pour de nombreux médicaments différents. Si un traitement particulier inverse le schéma de la maladie dans les organoïdes, il sera un candidat particulièrement intéressant pour de futurs essais cliniques visant à développer des méthodes de traitements qui protègent les cellules nerveuses.



Organoiden: Aus Hautzellen werden 3D-Modelle des Gehirns

» Da das Gehirn ein schwer zugängliches Organ ist, beschränkte sich die Forschung traditionell auf bildgebende Verfahren, die Analyse von Hirngewebe nach dem Tod oder auf Tiermodelle. Damit waren der Erforschung der komplexen zellulären und molekularen Vorgänge der Parkinson-Krankheit klare Grenzen gesetzt. Um dies zu umgehen, setzen Forscher des Luxembourg Centre for Systems Biomedicine (LCSB) der Universität Luxemburg auf innovative 3D-Zellkulturmodelle von Nervenzellen, sogenannte Organoiden, die aus Hautzellen von Teilnehmern der Luxemburger Parkinson-Studie hergestellt werden.

Wie eine Hautprobe zum Forschungsmodell wird

Die von Teilnehmern gespendeten Hautzellen werden im Labor so umprogrammiert, dass sie sich in alle Zelltypen des menschlichen Körpers umwandeln lassen können. Man spricht von induzierten pluripotenten Stammzellen. Diese können dann durch Zugabe bestimmter Botenstoffe zu Nervenzellen entwickelt werden, die von der Parkinson-Krankheit betroffen sein können.

Diese Zellkulturen sind bereits sehr hilfreich, um erste Einblicke in die molekularen Mechanismen der Krankheitsentstehung zu gewinnen, können jedoch der Komplexität des menschlichen Gehirns nicht gerecht werden. Deshalb entwickelten die Forscher die organoide Zellkulturen, die sie erhalten, indem sie Nervenzellen in ganz bestimmten Bedingungen kultivieren. Die Organoiden enthalten verschiedene Zelltypen, wie sie auch im Mittelhirn vorkommen, der Hirnregion, die von der Parkinson-Krankheit besonders betroffen ist. Auf diese Weise können bestimmte komplexe Aspekte der betroffenen Hirnregion von Parkinson-Patienten nachgeahmt und untersucht werden.

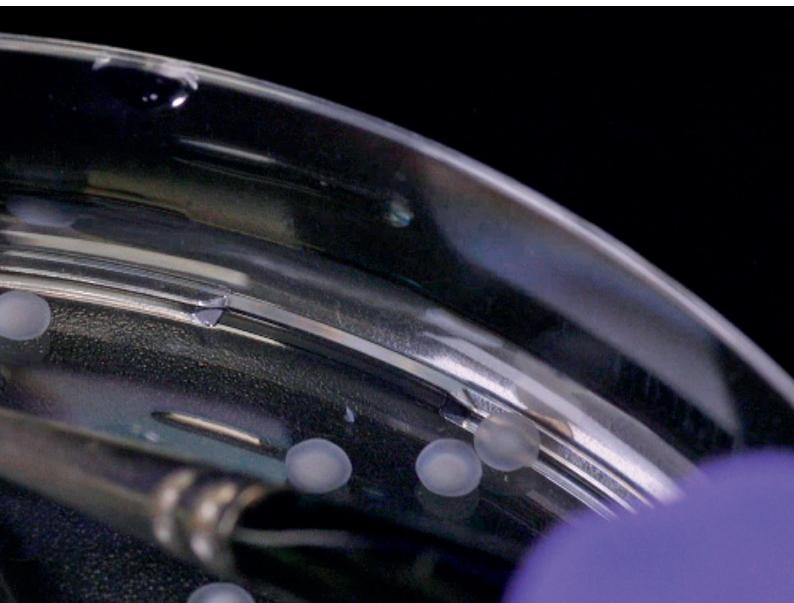
„In den Organoid-Modellen können wir das Zusammenspiel verschiedener Nervenzelltypen genau untersuchen, und so typische Merkmale der Parkinson-Krankheit aufspüren und analysieren“, erklärt Dr. Sarah Nickels, Forscherin am LCSB und Expertin für organoide Zellkulturen.

Neue Behandlungsmethoden durch Organoiden

Da die Organoiden ursprünglich aus Hautproben von Teilnehmern der Luxemburger Parkinson-Studie stammen, sind sie personalisierte Zellmodelle und können mit Informationen zur Ausprägung und zum Verlauf der Erkrankung korreliert werden. Die Organoiden enthalten die genetische Information und zellulären Merkmale des jeweiligen Spenders, so dass die Forscher auf individuelle Unterschiede eingehen können.

Ein besonderes Interesse liegt auf den Zellen von Menschen, die eine Mutation im GBA-Gen tragen, bekanntlich der wichtigste genetische Risikofaktor für die Parkinson-Krankheit. Genau wie bei Betroffenen dieser Form der Parkinson-Krankheit selbst, konnten die Forscher in den Mittelhirn-Organoiden ein vorschnelles Altern von Nervenzellen beobachten.

Gegenwärtig werden Organoiden eingesetzt, um die genauen Mechanismen, die zum vorschnellen Altern von Nervenzellen führen, besser zu verstehen und um zu versuchen, diese Mechanismen auf molekularer Ebene so zu verändern, dass sie wieder normal ablaufen. Gelingt dies, eröffnet der Einsatz von patientenabgeleiteten Organoiden langfristig die Möglichkeit, für verschiedene Untergruppen an Patienten maßgeschneiderte Therapieansätze zu identifizieren, indem verschiedene Medikamente zunächst an Organoiden getestet werden. Da sich aus einer einzigen Hautprobe Hunderte von Organoiden herstellen lassen, kann dies parallel für viele verschiedene Medikamente erfolgen. Wenn eine bestimmte Behandlung das Krankheitsmuster in der 3D-Zellkultur umkehrt, ist sie ein besonders interessanter Kandidat für zukünftige klinische Studien zur Entwicklung Nervenzell-schützender Behandlungsmethoden der Parkinson-Krankheit.



Exemple de la médecine personnalisée

» Le NCER-PD suit une approche multidisciplinaire afin de traduire le plus rapidement possible les connaissances issues de la recherche fondamentale et de l'environnement clinique en technologies et thérapies innovantes pour améliorer la situation des personnes vivant avec la maladie de Parkinson. Ce transfert de connaissances du laboratoire au patient, et inversement, a ouvert la voie au développement de la médecine personnalisée dans le domaine des maladies neurodégénératives et permet un traitement plus ciblé des différentes formes de ces maladies. Dans ce contexte, et après sept années de recherche avec des partenaires internationaux, l'équipe de NCER-PD a, non seulement élucidé la cause d'une forme génétique de la maladie de Parkinson, mais aussi identifié une possible approche thérapeutique.

Du mécanisme moléculaire...

La base de cette découverte a été l'étude de cellules nerveuses qui ont été cultivées à partir d'une biopsie de peau d'une personne atteinte d'une forme particulière de la maladie de Parkinson, causée par une mutation du gène PARK7. L'étude a permis d'identifier un nouveau mécanisme de la maladie, dans lequel la production de la protéine DJ-1 est perturbée. En temps normal, DJ-1 régule le stress oxydatif et l'inflammation dans les cellules neuronales. Si cette régulation est perturbée, une neurodégénérescence peut en suivre. La compréhension de ce mécanisme moléculaire sous-jacent à la maladie a permis aux scientifiques de chercher un traitement capable de corriger le défaut.

« Nos résultats ouvrent de nouvelles possibilités pour une stratégie de traitement ciblant une des causes de la maladie », explique Dr Ibrahim Boussaad. « Nous attendons avec impatience les prochaines étapes : le développement d'agents améliorés pour un traitement plus ciblé du défaut moléculaire, afin d'empêcher le vieillissement prématûr des cellules nerveuses qui est à la base de la maladie de Parkinson. »

En raison du caractère exemplaire de cette recherche pour la médecine personnalisée, Prof. Rejko Krüger et Dr Ibrahim Boussaad ont été récompensés par le prix d'excellence du Luxembourg National Research Fund (FNR) pour l'année 2022. « C'était une formidable opportunité de mettre en lumière les sept années de travail de notre équipe sur ce sujet passionnant et une grande motivation pour continuer à développer la médecine personnalisée pour la maladie de Parkinson avec nos partenaires nationaux et internationaux. » Scannez le code QR pour regarder la vidéo.

... au traitement causal ciblé

À l'aide de la plateforme robotique de culture cellulaire et de criblage pharmacologique automatisés du *Luxembourg Centre for Systems Biomedicine* (LCSB) et du *Luxembourg Institute of Health* (LIH), ainsi que d'un algorithme bioinformatique développé au LCSB, l'équipe a pu identifier une combinaison de deux traitements qui a permis de remédier au défaut moléculaire dans des cellules nerveuses produites en culture cellulaire. En partant d'une biopsie de peau d'un patient atteint de la maladie de Parkinson, il a donc été possible d'identifier pour la première fois des substances qui agissent directement sur la cause de la neurodégénération. Une analyse à grande échelle de données génétiques a montré que des mutations qui provoquent un défaut moléculaire similaire sont plus fréquentes dans le monde entier chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. La découverte pourrait donc avoir des implications plus importantes que l'équipe ne le pensait initialement. Les chercheurs de NCER-PD vont maintenant poursuivre la recherche sur les deux substances découvertes et visent un accord de licence avec des partenaires industriels afin de poursuivre le développement de cette thérapie ciblée et de l'introduire au marché le plus rapidement possible.



Beispiel der Präzisionsmedizin

» Die Forschung am NCER-PD verfolgt einen multidisziplinären Ansatz, um Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung und dem klinischen Umfeld so schnell wie möglich in innovative Technologien und Therapien zur Verbesserung der Situation von Menschen mit Parkinson umzusetzen. Dieser Wissenstransfer vom Labor zum Patienten und zurück hat den Weg für die Entwicklung der Präzisionsmedizin im Bereich der Neurodegeneration geebnet und ermöglicht eine gezieltere Behandlung verschiedener Untergruppen von Patienten. In diesem Zusammenhang hat das NCER-PD Team in siebenjähriger Forschungsarbeit mit internationalen Partnern nicht nur die Ursache einer genetisch bedingten Form der Parkinson-Krankheit aufgeklärt, sondern auch einen möglichen pharmakologischen Therapieansatz identifiziert.

“Unsere Ergebnisse eröffnen ganz neue Möglichkeiten für eine ursächliche Behandlungsstrategie”, erklärt Dr. Ibrahim Boussaad. “Wir freuen uns auf die nächsten Schritte: die Entwicklung verbesserter Wirkstoffe zur gezielten Behandlung des Defekts, um das der Parkinson-Krankheit zugrunde liegende vorschnelle Altern von Nervenzellen zu verhindern”.



Aufgrund des wichtigen Beispiel-Charakters für die Präzisionsmedizin wurden Prof. Rejko Krüger und Dr. Ibrahim Boussaad für diese Forschung mit dem Preis für herausragende wissenschaftliche Leistung des Luxembourg National Research Fund (FNR) für das Jahr 2022 ausgezeichnet. „Es ist eine großartige Gelegenheit, die siebenjährige Arbeit unseres Teams an diesem spannenden Thema ins Rampenlicht zu rücken und ein großer Ansporn, die Präzisionsmedizin für Parkinson mit unseren nationalen und internationalen Partnern weiterzuentwickeln.“. Scannen Sie den QR-code zum Video.

Vom molekularen Mechanismus...

Grundlage dieser Entdeckung war die Untersuchung von Nervenzellen, die aus einer Hautbiopsie einer Person gewonnen wurden, die mit einer genetisch bedingten Form der Parkinson-Krankheit lebt, die durch eine Mutation im PARK7-Gen verursacht wird. Dabei konnte ein neuer Krankheitsmechanismus identifiziert werden, bei dem die Herstellung eines Eiweiß namens DJ-1 gestört ist. DJ-1 reguliert normalerweise den oxidativen Stress und die Entzündung in Nervenzellen. Ist diese Regulation gestört, führt dies zur Neurodegeneration. Dieses Modell ermöglichte es den Forschern nach einer Behandlung zu suchen, die diesen Defekt beheben kann.

... zur gezielten kausalen Behandlung

Mithilfe der einzigartigen Roboterplattform für automatisiertes Zellkultur- und Wirkstoffscreening des Luxembourg Centre for Systems Biomedicine (LCSB) und des Luxembourg Institute of Health, sowie eines am LCSB entwickelten Bioinformatik-Algorithmen konnte das Team eine Kombination aus zwei Wirkstoffen identifizieren, die den molekularen Defekt in der Zellkultur beheben konnte. Ausgehend von einer Hautbiopsie eines Parkinson-Patienten konnten so erstmals Wirkstoffe identifiziert werden, die direkt an der Ursache der Neurodegeneration ansetzen.

Eine anschließend groß angelegte Analyse genetischer Daten zeigte, dass Mutationen, die über den gleichen Mechanismus einen ähnlichen Defekt verursachen, bei Menschen mit Parkinson weltweit häufiger vorkommen als bei Gesunden. Die Entdeckung könnte also eine weitreichendere Bedeutung haben als ursprünglich anzunehmen war.

Die Forscher des NCER-PD werden die beiden entdeckten Wirkstoffe nun weiter erforschen und streben eine Lizenzvereinbarung mit Industriepartnern an, um diese zielgerichtete Therapie weiterzuentwickeln und möglichst bald auf den Markt zu bringen.

Percée dans le diagnostic de la maladie de Parkinson

» Une équipe internationale de chercheurs du Japon et de NCER-PD au Luxembourg montre pour la première fois que des formes pathologiques de la protéine alpha-synucléine présentes dans le sang des personnes atteintes peuvent être utilisées pour diagnostiquer la maladie de Parkinson. Cela permet aussi la distinction entre différentes formes de troubles neurodégénératifs et constitue une étape importante sur la voie d'un diagnostic amélioré grâce à une simple prise de sang.

Protéine anormale détectable dans le sang

La maladie de Parkinson, la démence à corps de Lewy et l'atrophie multisystématisée forment un groupe de maladies neurodégénératives appelées synucléopathies. Elles sont toutes causées par une agrégation anormale de la protéine alpha-synucléine dans différentes cellules du cerveau. Ces agrégats se forment progressivement dans les cellules nerveuses provoquant leur mort. Selon la région du cerveau touchée, cela entraîne différents symptômes neurologiques, allant des tremblements à la démence. Le diagnostic de ces maladies nécessite actuellement des profonds examens cliniques combinés à des techniques d'imagerie médicale, et, même pour les experts, il est difficile de distinguer les différentes synucléopathies au stade précoce.

Étant donné que l'alpha-synucléine s'accumule non seulement dans le cerveau, mais aussi dans les neurones du reste du corps - les nerfs périphériques, des chercheurs de l'université de Juntendo, du RIKEN Centre for Brain Science et de l'université de Nagasaki au Japon ont émis l'hypothèse

que ces agrégats pourraient également être présents dans le sang des patients. Dans ce contexte, ils ont mis au point une nouvelle méthode appelée IP/RT-QuIC, qui vise à détecter de très faibles quantités d'alpha-synucléine dans le sang des personnes atteintes.

Pour confirmer cette hypothèse, les chercheurs japonais se sont associés à l'équipe de NCER-PD et des scientifiques du Laboratoire National de Santé (LNS). Grâce aux nombreux données cliniques et échantillons sanguins collectés sur une période de près de 10 ans, ainsi qu'aux données neuropathologiques basées sur les dons de cerveau des participants, l'Étude luxembourgeoise sur la maladie de Parkinson est unique pour répondre à cette question importante. La collaboration s'est avérée fructueuse : la nouvelle méthode japonaise a permis de détecter des agrégats d'alpha-synucléine dans le sérum de 95 % des personnes touchées d'une synucléopathie.

Distinction des différentes synucléopathies

L'équipe de chercheurs a également pu démontrer pour la première fois que les agrégats d'alpha-synucléine présentent des structures et des propriétés spécifiques, caractéristiques de chaque maladie sous-jacente. Ainsi, la nouvelle méthode peut non seulement être utilisée pour identifier rapidement la présence d'une synucléopathie, mais aussi pour distinguer entre la maladie de Parkinson, la démence à corps de Lewy ou l'atrophie multisystématisée.

« Nous sommes très fiers d'avoir contribué de manière décisive à cette coopération de recherche innovatrice avec NCER-PD et le LNS. Elle montre l'importance des cohortes avec de profondes collections de données et d'échantillons pour répondre aux besoins importants des personnes atteintes de la maladie de Parkinson », explique Prof. Michel Mittelbronn, directeur du National Center of Pathology au LNS.



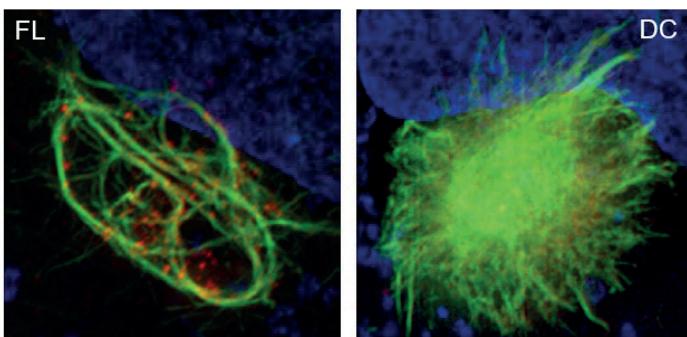
Durchbruch für die Diagnose der Parkinson-Krankheit

» Ein internationales Forscherteam aus Japan und dem NCER-PD in Luxemburg zeigt erstmals, dass sich krankhafte Formen des körpereigenen Eiweiß alpha-Synuklein im Blut von betroffenen Menschen zur Diagnose der Parkinson-Krankheit nutzen lassen. Dies ermöglicht darüber hinaus auch die Unterscheidung verschiedener Formen neurodegenerativer Bewegungsstörungen und ist ein wichtiger Schritt auf dem Weg zu einer verbesserten Diagnostik auf Basis einfacher Blutproben.

Abnormales Protein im Blut nachweisbar

Die Parkinson-Krankheit, die Lewy-Körper-Demenz und die Multisystematrophie bilden eine Gruppe neurodegenerativer Erkrankungen, die als Synukleinopathien bezeichnet werden. Sie werden alle durch eine abnormale Verklumpung eines Eiweiß namens alpha-Synuklein in verschiedenen Zellen des Gehirns verursacht. Diese Aggregate bilden sich nach und nach in Nervenzellen und führen zu ihrem Absterben. Je nach betroffener Hirnregion führt dies zu unterschiedlichen neurologischen Symptomen, die von Zittern bis hin zu Demenz reichen. Die Diagnose dieser Erkrankungen erfordert derzeit aufwendige klinische Untersuchungen und zusätzliche bildgebende Verfahren, und es ist selbst für Experten schwierig, die verschiedenen Synukleinopathien im Frühstadium voneinander zu unterscheiden.

Da sich das alpha-Synuklein nicht nur im Gehirn, sondern auch in Nervenzellen des Körpers, sog. peripheren Nerven, ansammelt, stellten Forscher der Juntendo Universität, des RIKEN Centre for Brain Science und der Universität Nagasaki in Japan die Hypothese auf, dass die alpha-Synuklein-Aggregate auch im Blut der Patienten vorkommen könnten. Vor diesem Hintergrund entwickelten sie eine neue Methode namens IP/RT-QuiC, die sehr geringe Mengen an alpha-Synuklein im Blut von Patienten nachweisen kann.



FR Microscopies de cultures cellulaires dans lesquelles l'alpha-synucléine (vert) apparaît sous forme filamenteuse (gauche) ou à noyau dense (droite), susceptible de conduire à la maladie de Parkinson ou l'atrophie multisystématisée.

DE Mikroskopische Aufnahmen von Zellkulturen, in denen alpha-Synuklein (grün) fadenförmig (links) oder mit dichtem Kern (rechts) vorkommt, was wahrscheinlich zu Parkinson bzw. Multisystematrophie führt.

Um diese Hypothese zu belegen, haben sich die japanischen Forscher-Kollegen mit dem NCER-PD und dem *Laboratoire National de Santé* (LNS) zusammengeschlossen. Durch die umfangreichen klinischen Daten, die über einen Zeitraum von fast 10 Jahren gesammelten Blutproben, sowie neuropathologische Daten aus Hirnspenden der Teilnehmer, ist die Luxemburger Parkinson-Studie in einzigartiger Weise geeignet, diese wichtige wissenschaftliche Fragestellung zu klären. Die Zusammenarbeit erwies sich als erfolgreich: Mit der neuen Methode konnten bei 95 % der Patienten mit Synukleinopathien alpha-Synuklein-Aggregate im Serum nachgewiesen werden.

Unterscheidung zwischen Synukleinopathien

Das Forscherteam konnte zudem erstmals nachweisen, dass die alpha-Synuklein-Aggregate spezifische Strukturen und Eigenschaften aufweisen, die für die jeweils zugrunde liegende Erkrankung charakteristisch sind. Damit kann die neue Methode nicht nur zur schnelleren Erkennung von Synukleinopathien eingesetzt werden, sondern auch zur direkten Unterscheidung der verschiedenen Erkrankungen wie Parkinson, Lewy-Körper-Demenz und Multisystematrophie.

„Wir sind sehr stolz darauf, mit NCER-PD und der Hirnbank des LNS entscheidend zu dieser bahnbrechenden Forschungskooperation beigetragen zu haben. Sie zeigt, wie wichtig Kohorten mit umfangreichen Daten- und Probensammlungen sind, um wichtige Bedürfnisse von Menschen mit Parkinson zu adressieren“, erklärt Prof. Mittelbronn, Leiter des National Center of Pathology am LNS.

Prise en charge de la maladie de Parkinson pendant la pandémie

« On voulait savoir comment les personnes concernées se sentaient et comment les soutenir au mieux dans le cadre des mesures gouvernementales », explique Claire Pauly, neuropsychologue au Luxembourg Institute of Health.

» En mars 2020, la pandémie Covid-19 a entraîné des restrictions et des recommandations visant à réduire la propagation du virus. L'isolement social et la distance recommandée entre différentes personnes ont rapidement, et de manière fondamentale, changé le quotidien de la population. Ceci a entraîné des difficultés supplémentaires, notamment pour les personnes vivant avec des maladies chroniques comme la maladie de Parkinson.

Les besoins non satisfaits et l'aide apportée par le réseau de soutien

La prise en charge des personnes atteintes de la maladie de Parkinson repose sur un vaste réseau de prestataires de soins et de soutien social. Durant la pandémie, il existait donc un risque élevé que les besoins des personnes concernées ne soient pas satisfaits. Pour évaluer cela, l'équipe de NCER-PD a contacté par téléphone une grande partie des participants. Il s'est avéré qu'il existait un besoin accru de soutien, surtout pour faire face à la charge émotionnelle. Les participants demandaient également plus de soutien pour s'adapter aux changements dans leur quotidien et dans les activités liées à la santé. Ils ont signalé des difficultés d'accès aux soins médicaux et à la prise de rendez-vous chez les neurologues.

Un grand nombre des tâches quotidiennes ont été prises en charge par des membres de la famille, qui jouent un rôle crucial dans le réseau de soutien des patients. En comparaison aux pays voisins, où les contacts sociaux et familiaux étaient d'avantage limités, les besoins non satisfaits ont donc été mieux pris en charge au Luxembourg. Toutefois, la charge supplémentaire qui en résultait pour le réseau de soutien ne doit toutefois pas être sous-estimée et un encadrement professionnel supplémentaire doit être disponible dans le futur.

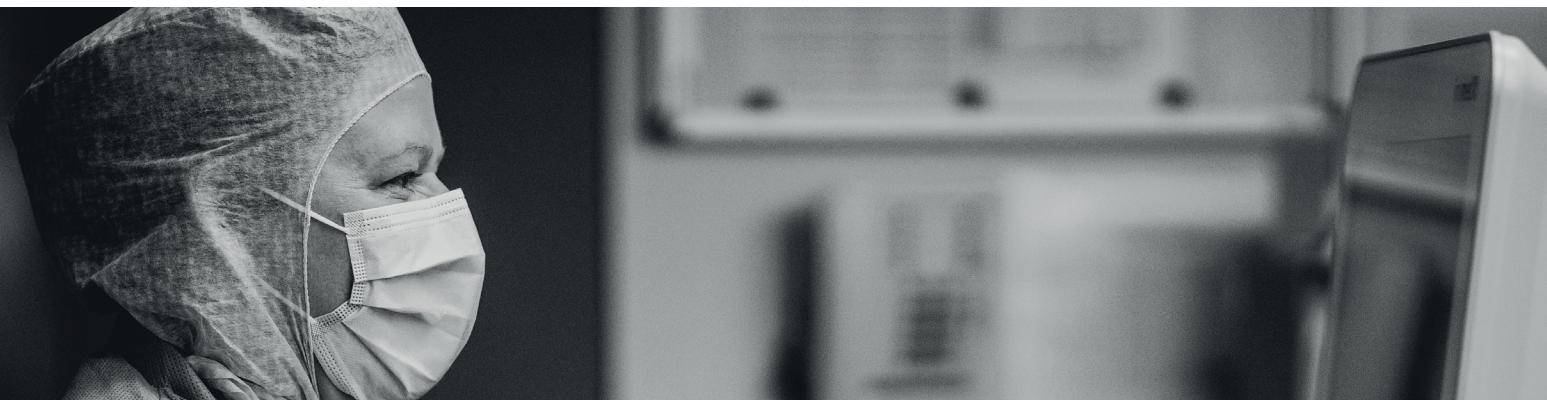
Influence de la pandémie sur la symptomatologie

La pandémie a aussi été associée à une augmentation du stress, entraînant de nombreux personnes à annuler des rendez-vous chez le médecin et le kinésithérapeute et à limiter leurs activités physiques. Afin d'évaluer l'impact sur les symptômes de la maladie, les chercheurs de NCER-PD ont comparé un groupe de patients de l'Étude luxembourgeoise sur la maladie de Parkinson exposés aux restrictions imposées avec les données d'un groupe contrôle récoltées avant la pandémie.

De manière surprenante, l'étude a montré que les symptômes moteurs et cognitifs ne s'étaient pas aggravés de manière significative pendant la pandémie. Cependant, les taux de dépression avaient augmenté, correspondant au besoin accru de support émotionnel recensé. Les patients qui s'estimaient plus résistants au stress étaient moins touchés.

« Comme pour la population générale, il est particulièrement important de veiller à la santé mentale des personnes vivant avec la maladie de Parkinson en temps de crise et d'agir rapidement », souligne Claire Pauly.

Si la prise en charge des patients atteints de la maladie de Parkinson n'a pas été considérablement affectée concernant les symptômes classiques, c'est certainement grâce à l'adaptation rapide du réseau de soins, y compris la possibilité de téléconsultations. Notons également le rôle majeur du réseau de soutien social et privé, bien établi au Luxembourg.



Parkinson-Betreuung während der Pandemie

» Der Ausbruch der Covid-19 Pandemie hatte ab März 2020 Einschränkungen und Empfehlungen zur Verhinderung der Ausbreitung des Virus zur Folge. Soziale Isolation und Distanz zu anderen Menschen veränderten den Alltag der Menschen in kurzer Zeit grundlegend und stellten insbesondere Menschen mit chronischen Krankheiten wie Parkinson vor zusätzliche Herausforderungen.

„Wir wollten so schnell wie möglich herausfinden, wie es den Menschen geht und wie wir sie im Rahmen der Schutzmaßnahmen am besten unterstützen können“, erklärt Claire Pauly, Neuropsychologin am Luxembourg Institute of Health.

Unerfüllte Bedürfnisse und wie das soziale Netzwerk helfen konnte

Da die Versorgung von Menschen mit Parkinson auf einem breiten Netzwerk von Gesundheitsdienstleistern und sozialer Unterstützung basiert, bestand ein hohes Risiko, dass verschiedene Bedürfnisse der Betroffenen während der Pandemie nicht erfüllt werden konnten. Um dies zu evaluieren, kontaktierte das Team des NCER-PD zu Beginn der Pandemie einen Großteil der Teilnehmer telefonisch. Dabei stellte sich heraus, dass ein erhöhter Bedarf an Unterstützung bei der Bewältigung der emotionalen Belastung bestand. Parkinson-Patienten benötigten auch mehr Unterstützung bei der Anpassung an die Veränderungen im Tagesablauf und bei gesundheitsbezogenen Aktivitäten. Die Teilnehmer berichteten über Schwierigkeiten beim Zugang zu medizinischer Versorgung und bei der Terminvergabe bei Neurologen.

Familienangehörige spielten eine entscheidende Rolle bei der Unterstützung von Menschen mit Parkinson und übernahmen viele alltägliche Aufgaben. Im Vergleich zu den Nachbarländern, in denen die sozialen und familiären Kontakte noch stärker eingeschränkt waren, wurden die ungedeckten Bedürfnisse in Luxemburg besser erfüllt. Die daraus resultierende zusätzliche Belastung des Netzwerkes darf jedoch nicht unterschätzt werden und es muss hier in Zukunft eine zusätzliche professionelle Betreuung zur Verfügung stehen.



Einfluss der Pandemie auf die Parkinson-Symptomatik

Die Pandemie war auch mit einer erhöhten Stressbelastung verbunden, die dazu führte, dass viele Menschen mit Parkinson Arzt- und Physiotherapietermine absagten und ihre körperlichen Aktivitäten einschränkten. Um zu untersuchen, ob dies zu einer Verschlechterung der Parkinson-Symptome führte, verglichen die Forscher des NCER-PD eine Gruppe von Parkinson-Patienten aus der Luxemburger Parkinson-Studie, die den Einschränkungen durch Covid-19 ausgesetzt waren, mit einer Kontrollgruppe aus der Zeit vor der Pandemie. Überraschenderweise zeigte die Studie, dass sich die motorischen und kognitiven Symptome der Parkinson-Krankheit während der Pandemiephase nicht signifikant verschlechterten. Allerdings stiegen die Depressionsraten an, wobei Patienten, die sich selbst als stressresistenter einschätzten, weniger betroffen waren.

Dass die Versorgung von Parkinson-Patienten im Hinblick auf die klassischen Symptome nicht wesentlich beeinträchtigt wurde, ist vermutlich der raschen Anpassung des Versorgungsnetzes einschließlich der Möglichkeit der Telekonsultation zu verdanken. Aber auch das private und soziale Unterstützungsnetz, das in Luxemburg gut etabliert zu sein scheint, hat sicherlich eine Rolle gespielt.

„Wie in der Allgemeinbevölkerung ist es auch bei Menschen mit Parkinson in Krisenzeiten besonders wichtig, auf die psychische Gesundheit zu achten und frühzeitig zu handeln“, betont Pauly.

ParkinsonNet Luxembourg : une réussite pour les soins intégrés

» La prise en charge optimale des personnes atteintes de la maladie de Parkinson nécessite l'intervention d'une équipe multidisciplinaire spécialisée. Celle-ci se compose de différents professionnels de la santé, entre autres des neurologues, kinésithérapeutes, ergothérapeutes et orthophonistes. Traditionnellement, la personne atteinte de la maladie de Parkinson cherche et contacte elle-même ces différents intervenants sans pouvoir s'assurer qu'ils soient dûment formés dans la prise en charge de la maladie de Parkinson. Les différents médecins et thérapeutes travaillent la plupart du temps en individuel sans constituer une véritable équipe pluridisciplinaire.

Pour relever ce défi, ParkinsonNet Luxembourg a été créé en 2018 et est basé sur le réseau de compétences néerlandais ParkinsonNet du *Radboud University Medical Centre* à Nijmegen sous la direction de Prof. Bas Bloem et de Dr Marten Munneke. L'accent est mis sur la création d'un réseau de soins intégrés pour les personnes atteintes de la maladie de Parkinson à tous les stades de la maladie. L'objectif principal est d'améliorer la qualité de vie grâce à des soins et des thérapies de qualité, ainsi qu'à une communication et une collaboration efficaces au sein du système de santé.

Compétence et collaboration

ParkinsonNet Luxembourg se compose d'une équipe multidisciplinaire de professionnels de la santé répartis sur l'ensemble du pays qui, en tant que spécialistes de la maladie de Parkinson, suivent une formation continue spécifique. Ils disposent de connaissances et d'expériences approfondies dans le traitement de la maladie de Parkinson et le contact étroit avec la recherche scientifique au niveau national et international permet d'assurer l'intégration directe des dernières avancées et découvertes scientifiques.

Depuis sa création, ParkinsonNet Luxembourg est soutenu par l'échange de connaissances et le développement du programme par les partenaires néerlandais qui, au début, étaient également responsables de la formation continue des différents professionnels de santé. Aujourd'hui, cette formation est assurée par des formateurs internes spécialisés au Luxembourg.

Premier réseau de compétences

Aux Pays-Bas, cette approche thérapeutique personnalisée a permis de réduire les coûts de santé. Depuis sa création il y a cinq ans, ParkinsonNet Luxembourg a connu un tel succès qu'il est intégré en septembre 2023 dans le système de santé luxembourgeois en tant qu'un des premiers réseaux de compétences. Ensemble avec le ministère de la Santé et la CNS, l'équipe du ParkinsonNet Luxembourg développe actuellement des modèles pour permettre aux



personnes atteintes de la maladie de Parkinson l'accès optimal à tous les traitements, y compris ceux qui ne sont pas encore remboursés. Il sert également de modèle pour numériser les soins médicaux et intégrera à l'avenir d'autres professionnels de la santé pour un meilleur traitement des personnes atteintes de la maladie de Parkinson : dans un premier temps, il s'agira de diététiciens, d'assistants sociaux et de psychologues.

Dans l'avenir, le réseau servira de modèle pour la création d'autres réseaux de compétences pour d'autres maladies neurodégénératives.

« La formation de l'équipe de soins est nécessaire pour soutenir efficacement les personnes atteintes de la maladie.

Mais, nous ne devons en aucun cas oublier les patients eux-mêmes.

Ils connaissent le mieux la maladie qui leur est propre et peuvent ainsi participer activement au processus thérapeutique », souligne Mariella Graziano, kinésithérapeute et formatrice du ParkinsonNet Luxembourg.

Plus d'informations sur www.ParkinsonNet.lu

FR L'équipe de ParkinsonNet à la fête des 5 ans du réseau à la résidence de l'Ambassadeur du Royaume des Pays-Bas.

DE Das ParkinsonNet Team bei der Feier des 5-jährigen Bestehens des Netzwerkes in der Residenz des Botschafters des Königreichs der Niederlande

De gauche à droite / von links nach rechts: Prof. Rejko Krüger, Christian Oberlé, Carole Simon, Mariella Graziano, Prof. Bas Bloem, Sylvia Herbrink, Dr Anne Kaysen, Alex Kloos, S.E. Cees Bansema, Dr Alexandre Bisdorff, Dr Joëlle Fritz, Dr Marc Schiltz & Jess Bauldry.

ParkinsonNet Luxembourg: Erfolgsmodell für integrierte Versorgung

» Die optimale Betreuung von Menschen mit Parkinson erfordert ein spezialisiertes multidisziplinäres Team aus verschiedenen Gesundheitsberufen wie u. A. Neurologen, Physiotherapeuten, Ergotherapeuten und Orthophonisten. Traditionell sucht und kontaktiert der Betroffene diese Fachleute selbst, ohne sicher sein zu können, dass sie für die Behandlung der Parkinson-Krankheit entsprechend ausgebildet sind. Ärzte und Therapeuten arbeiten meist als Einzelpersonen, ohne ein wirkliches multidisziplinäres Team zu bilden.

Um dieser Herausforderung zu begegnen, wurde 2018 ParkinsonNet Luxembourg gegründet. Es basiert auf dem niederländischen Kompetenznetzwerk ParkinsonNet des *Radboud University Medical Center* in Nijmegen unter der Leitung von Prof. Dr. Bas Bloem und Dr. Marten Munneke. Im Mittelpunkt steht der Aufbau eines integrierten Versorgungsnetzwerkes für Menschen mit Parkinson in allen Stadien der Erkrankung. Hauptziel ist die Verbesserung der Lebensqualität durch hochwertige Pflege und Therapien sowie effektive Kommunikation und Zusammenarbeit im Gesundheitswesen.

Kompetenz und Zusammenarbeit

ParkinsonNet Luxembourg besteht aus einem multidisziplinären Team von Gesundheitsfachkräften, die über das ganze Land verteilt sind und zu Parkinson-Spezialisten weitergebildet wurden. Sie verfügen über umfassende Kenntnisse und Erfahrungen in der Behandlung der Krankheit. Der enge Kontakt zur wissenschaftlichen Forschung auf nationaler und internationaler Ebene stellt sicher, dass neueste Entwicklungen und Erkenntnisse unmittelbar einfließen.

Seit seiner Gründung wird ParkinsonNet Luxembourg durch den Wissensaustausch und die Weiterentwicklung des Programms von den niederländischen Partnern unterstützt, die anfangs auch für die Fortbildung der verschiedenen Gesundheitsberufe zuständig waren. Heute wird die Ausbildung von spezialisierten internen Ausbildern in Luxemburg übernommen.

ParkinsonNet als integriertes Kompetenznetz

In den Niederlanden hat dieser personalisierte Therapieansatz zu einer Senkung der Gesundheitskosten geführt. ParkinsonNet Luxembourg ist seit seiner Gründung vor fünf Jahren so erfolgreich, dass es im September 2023 als eines der ersten Kompetenznetzwerke in das luxemburgische Gesundheitssystem integriert wurde. In Zusammenarbeit mit dem Gesundheitsministerium und der CNS entwickelt das Team von ParkinsonNet Luxembourg derzeit Modelle, um Menschen mit Parkinson einen optimalen Zugang zu allen Behandlungen zu ermöglichen, einschließlich derer, die bislang nicht zurückerstattet werden. ParkinsonNet Luxembourg dient auch als Modell für die Digitalisierung der medizinischen Versorgung und wird in Zukunft weitere Gesundheitsberufe integrieren, um die Behandlung von Menschen mit Parkinson zu verbessern: in einem ersten Schritt werden dies Ernährungsberater, Sozialarbeiter und Psychologen sein. In Zukunft soll das Netzwerk als Modell für die Schaffung weiterer Kompetenznetzwerke für andere neurodegenerative Krankheiten dienen.

“Die Ausbildung des Behandlungsteams ist notwendig, um Menschen mit der Krankheit wirksam zu unterstützen. Wir dürfen aber auf keinen Fall die Patienten selbst vergessen. Sie kennen ihre eigene Krankheit am besten und können so aktiv am Therapieprozess teilnehmen”, betont Mariella Graziano, Physiotherapeutin und Trainerin des ParkinsonNet Luxembourg.

Mehr Informationen auf www.ParkinsonNet.lu



NCER-PD en chiffres

Première caractérisation génétique à grande échelle de personnes vivant avec la maladie de Parkinson et de la population générale au Luxembourg.

Erste groß angelegte genetische Charakterisierung von Menschen mit Parkinson und der Allgemeinbevölkerung in Luxemburg.



1852 
Participants
Teilnehmende

4972 Visites cliniques
klinische Untersuchungen

131 Porteurs d'une mutation GBA
Träger einer GBA Gen-Mutation

964 Personnes avec Parkinsonisme
Menschen mit Parkinsonismus

118 Participants avec TCSP probable
Teilnehmer mit möglichem RBD

888 Contrôles sains
Gesunde Kontrollpersonen

37 Participants avec TCSP confirmé
Teilnehmer mit bestätigtem RBD



39580 
Collectes biologiques
Biologische Probenahmen

281088 Échantillons uniques stockés
Einzelne aufbewahrte Proben

10203 Échantillons partagés avec
Proben geteilt mit **35** Projets de recherche sélectionnés
ausgewählten Forschungsprojekten

NCER-PD in Zahlen

31 Collaborations de recherche et études cliniques
Forschungskollaborationen und klinische Studien

3 Brevets déposés
Angemeldete Patente



Formation au NCER-PD

- Formation scientifique pour les cliniciens de tous niveaux
- Formation du personnel soignant de la maladie de Parkinson
- Soutien du développement académique du personnel soignant et clinique
- Cours de recherche, conférences et soutien aux doctorants

Ausbildung am NCER-PD

- Wissenschaftliche Fortbildung für Kliniker auf allen Ebenen
- Ausbildung von Parkinson-Pflegepersonal
- Unterstützung der akademischen Entwicklung von Pflege- und Klinikpersonal
- Forschungskurse, Vorlesungen und Unterstützung für Doktoranden

14.3 M€



Contribués par le FNR
Gestiftet vom FNR

>14 M€ Attirés au Luxembourg par NCER-PD
durch NCER-PD nach Luxemburg angeworben

10 M€ Contribués par les institutions partenaires
Durch Partner Institutionen beigetragen

Liste des publications | Publikationsliste

1. Acharya, S. et al. (2020) Non-Coding RNAs in the Brain-Heart Axis: The Case of Parkinson's Disease, *International Journal of Molecular Sciences*, 21(18), p. 6513. doi:org/10.3390/ijms21186513
2. Acharya, S. et al. (2023) GATA3 as a Blood-Based RNA Biomarker for Idiopathic Parkinson's Disease, *International Journal of Molecular Sciences*, 24(12), p. 10040. doi:org/10.3390/ijms241210040
3. Aguayo, G.A. et al. (2023) Machine learning for predicting neurodegenerative diseases in the general older population: a cohort study, *BMC Medical Research Methodology*, 23(1), p. 8. doi:org/10.1186/s12874-023-01837-4
4. Ali, M. et al. (2022) Single-Cell Transcriptional Profiling and Gene Regulatory Network Modeling in Tg2576 Mice Reveal Gender-Dependent Molecular Features Preceding Alzheimer-Like Pathologies, *Molecular Neurobiology* [Preprint]. doi:org/10.1007/s12035-022-02985-2
5. Antonini, A. et al. (2017) Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's: Final results of the GLORIA registry, *Parkinsonism & Related Disorders*, 45, p. 13. doi:org/10.1016/j.parkreldis.2017.09.018
6. Antony, P.M.A. et al. (2020) Fibroblast mitochondria in idiopathic Parkinson's disease display morphological changes and enhanced resistance to depolarization, *Scientific Reports*, 10(1), p. 1569. doi:org/10.1038/s41598-020-58505-6
7. Arena, G. et al. (2022) Neurodegeneration and Neuroinflammation in Parkinson's Disease: a Self-Sustained Loop, *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 22(8), p. 427. doi:org/10.1007/s11910-022-01207-5
8. Ashrafi, A. et al. (2017) Absence of regulator of G-protein signaling 4 does not protect against dopamine neuron dysfunction and injury in the mouse 6-hydroxydopamine lesion model of Parkinson's disease, *Neurobiology of Aging*, 58, p. 30. doi:org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.06.008
9. Aurich, M.K., Fleming, R.M.T. and Thiele, I. (2016) MetaboTools: A Comprehensive Toolbox for Analysis of Genome-Scale Metabolic Models, *Frontiers in Physiology*, 7:327. doi:org/10.3389/fphys.2016.00327
10. Aurich, M.K., Fleming, R.M.T. and Thiele, I. (2017) A systems approach reveals distinct metabolic strategies among the NCI-60 cancer cell lines, *PLOS Computational Biology*, 13(8), p. e1005698. doi:org/10.1371/journal.pcbi.1005698
11. Badanjak, K. et al. (2021) iPSC-Derived Microglia as a Model to Study Inflammation in Idiopathic Parkinson's Disease, *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, p. 740758. doi:org/10.3389/fcell.2021.740758
12. Badanjak, K., Fixemer, S., et al. (2021) The Contribution of Microglia to Neuroinflammation in Parkinson's Disease, *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), p. 4676. doi:org/10.3390/ijms22094676
13. Baldini, F. et al. (2019) The Microbiome Modeling Toolbox: from microbial interactions to personalized microbial communities, *Bioinformatics*, 35(13), p. 2332. doi:org/10.1093/bioinformatics/bty941
14. Baldini, F. et al. (2020) Parkinson's disease-associated alterations of the gut microbiome predict disease-relevant changes in metabolic functions, *BMC Biology*, 18(1), p. 62. doi:org/10.1186/s12915-020-00775-7
15. Barbe, M.T. et al. (2020) Deep Brain Stimulation for Freezing of Gait in Parkinson's Disease With Early Motor Complications, *Movement Disorders*, 35(1), p. 82. doi:org/10.1002/mds.27892
16. Barbuti, P. et al. (2020) Using High-Content Screening to Generate Single-Cell Gene-Corrected Patient-Derived iPS Clones Reveals Excess Alpha-Synuclein with Familial Parkinson's Disease Point Mutation A30P, *Cells*, 9(9), p. 2065. doi:org/10.3390/cells9092065
17. Barbuti, P.A. et al. (2021) Gene-corrected p.A30P SNCA patient-derived isogenic neurons rescue neuronal branching and function, *Scientific Reports*, 11(1), p. 21946. doi:org/10.1038/s41598-021-01505-x
18. Becker, S. et al. (2022) Quantifying activities of daily living impairment in Parkinson's disease using the Functional Activities Questionnaire, *Neurological Sciences*, 43(2), p. 1047. doi:org/10.1007/s10072-021-05365-1
19. Berenguer-Escuder, C. et al. (2019) Variants in Miro1 Cause Alterations of ER-Mitochondria Contact Sites in Fibroblasts from Parkinson's Disease Patients, *Journal of Clinical Medicine*, 8(12), p. 2226. doi:org/10.3390/jcm8122226
20. Berenguer-Escuder, C. et al. (2020) Impaired mitochondrial-endoplasmic reticulum interaction and mitophagy in Miro1-mutant neurons in Parkinson's disease, *Human Molecular Genetics*, 29(8), p. 1353. doi:org/10.1093/hmg/ddaa066
21. Binck, S. et al. (2020) Contributing Factors and Evolution of Impulse Control Disorder in the Luxembourg Parkinson Cohort, *Frontiers in Neurology*, 11, p. 578924. doi:org/10.3389/fneur.2020.578924

- 22.** Blauwendraat, C. et al. (2017) NeuroChip, an updated version of the NeuroX genotyping platform to rapidly screen for variants associated with neurological diseases, *Neurobiology of Aging*, 57, p. 247.e9. doi:org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.05.009
- 23.** Blauwendraat, C. et al. (2018) Frequency of Loss of Function Variants in LRRK2 in Parkinson Disease, *JAMA Neurology*, 75(11), p. 1416. doi:org/10.1001/jamaneurol.2018.1885
- 24.** Bobbili, D.R. et al. (2020) Excess of singleton loss-of-function variants in Parkinson's disease contributes to genetic risk, *Journal of Medical Genetics*, 57(9), p. 617. doi:org/10.1136/jmedgenet-2019-106316
- 25.** Bolognin, S. et al. (2019) 3D Cultures of Parkinson's Disease-Specific Dopaminergic Neurons for High Content Phenotyping and Drug Testing, *Advanced Science*, 6(1), p. 1800927. doi:org/10.1002/advs.201800927
- 26.** Boussaad, I. et al. (2020) A patient-based model of RNA mis-splicing uncovers treatment targets in Parkinson's disease, *Science Translational Medicine*, 12(560), p. eaau3960. doi:org/10.1126/scitranslmed.aau3960
- 27.** Boussaad, I. et al. (2021) Integrated, automated maintenance, expansion and differentiation of 2D and 3D patient-derived cellular models for high throughput drug screening, *Scientific Reports*, 11(1), p. 1439. doi:org/10.1038/s41598-021-81129-3
- 28.** Bowring, F. et al. (2022) Exploration of whether socioeconomic factors affect the results of priority setting partnerships: updating the top 10 research priorities for the management of Parkinson's in an international setting, *BMJ Open*, 12(6), p. e049530. doi:org/10.1136/bmjopen-2021-049530
- 29.** Brown, S.J. et al. (2021) PINK1 deficiency impairs adult neurogenesis of dopaminergic neurons, *Scientific Reports*, 11(1), p. 6617. doi:org/10.1038/s41598-021-84278-7
- 30.** Brunk, E. et al. (2018) Recon3D enables a three-dimensional view of gene variation in human metabolism, *Nature Biotechnology*, 36(3), pp. 272–281. doi:org/10.1038/nbt.4072
- 31.** Bus, C. et al. (2020) Human Dopaminergic Neurons Lacking PINK1 Exhibit Disrupted Dopamine Metabolism Related to Vitamin B6 Co-Factors, *iScience*, 23(12), p. 101797. doi:org/10.1016/j.isci.2020.101797
- 32.** Casadei, N. et al. (2016) Mitochondrial defects and neurodegeneration in mice overexpressing wild-type or G399S mutant HtrA2, *Human Molecular Genetics*, 25(3), pp. 459–471. doi:org/10.1093/hmg/ddv485
- 33.** Chia, Ruth, R. et al. (2021) Genome sequencing analysis identifies new loci associated with Lewy body dementia and provides insights into its genetic architecture, *Nature Genetics*, 53(3), p. 294. doi:org/10.1038/s41588-021-00785-3
- 34.** Danileviciute, E. et al. (2022) PARK7/DJ-1 promotes pyruvate dehydrogenase activity and maintains Treg homeostasis during ageing, *Nature Metabolism*, 4(5), p. 589. doi:org/10.1038/s42255-022-00576-y
- 35.** Dewan, R. et al. (2021) Pathogenic Huntingtin Repeat Expansions in Patients with Frontotemporal Dementia and Amyotrophic Lateral Sclerosis, *Neuron*, 109(3), p. 448.e4. doi:org/10.1016/j.neuron.2020.11.005.
- 36.** Domenighetti, C., Sugier, P., et al. (2022) Dairy Intake and Parkinson's Disease: A Mendelian Randomization Study, *Movement Disorders*, 37(4), p. 857. doi:org/10.1002/mds.28902
- 37.** Domenighetti, C., Douillard, V., et al. (2022) The Interaction between HLA-DRB1 and Smoking in Parkinson's Disease Revisited, *Movement Disorders*, 37(9), pp. 1929–1937. doi:org/10.1002/mds.29133.
- 38.** Domenighetti C, Sugier P.E., Sreelatha A.A.K., et al. (2022) Mendelian Randomisation Study of Smoking, Alcohol, and Coffee Drinking in Relation to Parkinson's Disease, *Journal of Parkinson's Disease*, 12(1), p. 267. doi:org/10.3233/JPD-212851
- 39.** EuroEPINOMICS-RES Consortium et al. (2020) Gene family information facilitates variant interpretation and identification of disease-associated genes in neurodevelopmental disorders, *Genome Medicine*, 12(1), p. 28. doi:org/10.1186/s13073-020-00725-6
- 40.** Fehlmann, T., Lehallier, B., et al. (2020) Common diseases alter the physiological age-related blood microRNA profile, *Nature Communications*, 11(1), p. 5958. doi:org/10.1038/s41467-020-19665-1
- 41.** Fehlmann, T., Kahraman, M., et al. (2020) Evaluating the Use of Circulating MicroRNA Profiles for Lung Cancer Detection in Symptomatic Patients, *JAMA Oncology*, 6(5), p. 714. doi:org/10.1001/jamaoncol.2020.0001
- 42.** Fitzgerald, J.C. et al. (2017) Metformin reverses TRAP1 mutation-associated alterations in mitochondrial function in Parkinson's disease, *Brain*, 140(9), p. 2444. doi:org/10.1093/brain/awx202
- 43.** Fitzgerald, J.C. et al. (2018) Reply: No evidence for rare TRAP1 mutations influencing the risk of idiopathic Parkinson's disease, *Brain*, 141(3), p. e17. doi:org/10.1093/brain/awx380

- 44.** Fründt, O. et al. (2021) Impact of COVID-19 Pandemic on (Health) Care Situation of People with Parkinson's Disease in Germany (Care4PD), *Brain Sciences*, 12(1), p. 62. doi:org/10.3390/brainsci12010062
- 45.** Gabel, S. et al. (2016) Inflammation Promotes a Conversion of Astrocytes into Neural Progenitor Cells via NF-κB Activation, *Molecular Neurobiology*, 53(8), p. 5041. doi:org/10.1007/s12035-015-9428-3
- 46.** Giovagnoni, C. et al. (2021) Altered sphingolipid function in Alzheimer's disease; a gene regulatory network approach, *Neurobiology of Aging*, 102, p. 178–187. doi:org/10.1016/j.neurobiolaging.2021.02.001
- 47.** Glaab, E. (2018) Computational systems biology approaches for Parkinson's disease, *Cell and Tissue Research*, 373(1), p. 91. doi:org/10.1007/s00441-017-2734-5
- 48.** Glaab, E. et al. (2019) Integrative analysis of blood metabolomics and PET brain neuroimaging data for Parkinson's disease, *Neurobiology of Disease*, 124, p. 555. doi:org/10.1016/j.nbd.2019.01.003
- 49.** Glaab, E. et al. (2021) Biomarker discovery studies for patient stratification using machine learning analysis of omics data: a scoping review, *BMJ Open*, 11(12), p. e053674. doi:org/10.1136/bmjopen-2021-053674
- 50.** Greuel, A. et al. (2020) GBA Variants in Parkinson's Disease: Clinical, Metabolomic, and Multimodal Neuroimaging Phenotypes, *Movement Disorders*, 35(12), p. 2201. doi:org/10.1002/mds.28225
- 51.** Grossmann, D. et al. (2019) Mutations in RHOT1 Disrupt Endoplasmic Reticulum–Mitochondria Contact Sites Interfering with Calcium Homeostasis and Mitochondrial Dynamics in Parkinson's Disease, *Antioxidants & Redox Signaling*, 31(16), p. 1213. doi:org/10.1089/ars.2018.7718
- 52.** Grossmann, D. et al. (2020) The Emerging Role of RHOT1/Miro1 in the Pathogenesis of Parkinson's Disease, *Frontiers in Neurology*, 11, p. 587. doi:org/10.3389/fneur.2020.00587
- 53.** Grover, S. et al. (2021) Replication of a Novel Parkinson's Locus in a European Ancestry Population, *Movement Disorders*, 36(7), p. 1689. doi:org/10.1002/mds.28546
- 54.** Grover, S. et al. (2022) Genome-wide Association and Meta-analysis of Age at Onset in Parkinson Disease: Evidence From the COURAGE-PD Consortium, *Neurology*, 99(7), p. e698. doi:org/10.1212/WNL.00000000000200699
- 55.** Grünewald, A., Kumar, K.R. and Sue, C.M. (2019) New insights into the complex role of mitochondria in Parkinson's disease, *Progress in Neurobiology*, 177, p. 73. doi:org/10.1016/j.pneurobio.2018.09.003
- 56.** Guebila, M.B. and Thiele, I. (2016) Model-based dietary optimization for late-stage, levodopa-treated, Parkinson's disease patients, *npj Systems Biology and Applications*, 2(1), p. 16013. doi:org/10.1038/npgsba.2016.13
- 57.** Hanff, A.-M., et al. (2022) Determinants of Self-Stigma in People with Parkinson's Disease: A Mixed Methods Scoping Review, *Journal of Parkinson's Disease*, 12(2), pp. 509–522. doi:org/10.3233/JPD-212869.
- 58.** Gutbier, S. et al. (2018) Major changes of cell function and toxicant sensitivity in cultured cells undergoing mild, quasi-natural genetic drift, *Archives of Toxicology*, 92(12), p. 3487. doi:org/10.1007/s00204-018-2326-5
- 59.** Hanff, A.-M. et al. (2021) Unmet Needs of People With Parkinson's Disease and Their Caregivers During COVID-19-Related Confinement: An Explorative Secondary Data Analysis, *Frontiers in Neurology*, 11, p. 615172. doi:org/10.3389/fneur.2020.615172
- 60.** Hanff, A.-M. et al. (2023) Validation of a Parkinson's disease questionnaire-39-based functional mobility composite score (FMCS) in people with Parkinson's disease, *Parkinsonism & Related Disorders*, 112, p. 105442. Available at: <https://doi:10.1016/j.parkreldis.2023.105442>
- 61.** Hanss, Z. et al. (2021) Mitochondrial and Clearance Impairment in p. D620N VPS35 Patient-Derived Neurons, *Movement Disorders*, 36(3), p. 704. doi:org/10.1002/mds.28365
- 62.** Haraldsdóttir, H.S. et al. (2017) CHRR: coordinate hit-and-run with rounding for uniform sampling of constraint-based models, *Bioinformatics*, 33(11), p. 1741. doi:org/10.1093/bioinformatics/btx052
- 63.** Haraldsdóttir, H.S. and Fleming, R.M.T. (2016) Identification of Conserved Moieties in Metabolic Networks by Graph Theoretical Analysis of Atom Transition Networks, *PLOS Computational Biology*, 12(11), p. e1004999. doi:org/10.1371/journal.pcbi.1004999
- 64.** Hassanin, E., May, P., Aldisi, R., Spier, I., et al. (2022) Breast and prostate cancer risk: The interplay of polygenic risk, rare pathogenic germline variants, and family history, *Genetics in Medicine*, 24(3), p. 576. doi:org/10.1016/j.gim.2021.11.009

- 65.** Heinken, A. et al. (2019) Systematic assessment of secondary bile acid metabolism in gut microbes reveals distinct metabolic capabilities in inflammatory bowel disease, *Microbiome*, 7(1), p. 75. doi:org/10.1186/s40168-019-0689-3
- 66.** Heinzel, S. et al. (2016) Prodromal Markers in Parkinson's Disease: Limitations in Longitudinal Studies and Lessons Learned, *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8, p. 147. doi:org/10.3389/fnagi.2016.00147
- 67.** Heirendt, L. et al. (2017) ARTENOLIS: Automated Reproducibility and Testing Environment for Licensed Software'. doi:org/10.48550/ARXIV.1712.05236
- 68.** Heirendt, L. et al. (2019) Creation and analysis of biochemical constraint-based models using the COBRA Toolbox v.3.0, *Nature Protocols*, 14(3), p. 639. doi:org/10.1038/s41596-018-0098-2.
- 69.** Heirendt, L., Thiele, I. and Fleming, R.M.T. (2017) DistributedFBA.jl: high-level, high-performance flux balance analysis in Julia, *Bioinformatics*, 33(9), p. 1421 Available at: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btw838>
- 70.** Hendrickx, D.M. et al. (2021) A New Synuclein-Transgenic Mouse Model for Early Parkinson's Reveals Molecular Features of Preclinical Disease, *Molecular Neurobiology*, 58(2), p. 576. doi:org/10.1007/s12035-020-02085-z
- 71.** Hendrickx, D.M. and Glaab, E. (2020) Comparative transcriptome analysis of Parkinson's disease and Hutchinson-Gilford progeria syndrome reveals shared susceptible cellular network processes, *BMC Medical Genomics*, 13(1), p. 114. doi:org/10.1186/s12920-020-00761-6
- 72.** Hertel, J. et al. (2019) Integrated Analyses of Microbiome and Longitudinal Metabolome Data Reveal Microbial-Host Interactions on Sulfur Metabolism in Parkinson's Disease, *Cell Reports*, 29(7), p. 1767.e8. doi:org/10.1016/j.celrep.2019.10.035
- 73.** Heyne, H.O. et al. (2020) Predicting functional effects of missense variants in voltage-gated sodium and calcium channels, *Science Translational Medicine*, 12(556), p. eaay6848. doi:org/10.1126/scitranslmed.aay6848
- 74.** Hipp, G. (2015) Das Luxemburger Parkinson-Kohortenprogramm: Neue Strategien für eine umfassende Studie zur Erfassung von Biodaten und klinischen Daten, *Basal Ganglia*, 5(1), p. XVI. doi:org/10.1016/j.baga.2015.02.246
- 75.** Hipp, G. et al. (2018) The Luxembourg Parkinson's Study: A Comprehensive Approach for Stratification and Early Diagnosis, *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10, p. 326. doi:org/10.3389/fnagi.2018.00326
- 76.** Imm, J. et al. (2021) Characterization of DNA Methylomic Signatures in Induced Pluripotent Stem Cells During Neuronal Differentiation, *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, p. 647981. doi:org/10.3389/fcell.2021.647981
- 77.** Iqbal, S., Pérez-Palma, E., et al. (2020) Comprehensive characterization of amino acid positions in protein structures reveals molecular effect of missense variants, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(45), p. 28201. doi:org/10.1073/pnas.2002660117
- 78.** Iqbal, S., Hoksza, D., et al. (2020) MISCAST: Missense variant to protein Structure Analysis web SuiTe, *Nucleic Acids Research*, 48(W1), p. W132. doi:org/10.1093/nar/gkaa361
- 79.** Jabbari, K. et al. (2018) Rare gene deletions in genetic generalized and Rolandic epilepsies, *PLOS ONE*, 13(8), p. e0202022. doi:org/10.1371/journal.pone.0202022
- 80.** Jung, P.P. et al. (2018) Natural variation of chronological aging in the *Saccharomyces cerevisiae* species reveals diet-dependent mechanisms of life span control, *npj Aging and Mechanisms of Disease*, 4(1), p. 3. doi:org/10.1038/s41514-018-0022-6
- 81.** Kaczmarek, A.T. et al. (2021) Machine learning-based identification and characterization of 15 novel pathogenic SUOX missense mutations, *Molecular Genetics and Metabolism*, 134(1–2), p. 188. doi:org/10.1016/j.ymgme.2021.07.011
- 82.** Kaivola, K. et al. (2021) Genetic evaluation of dementia with Lewy bodies implicates distinct disease subgroups, *Brain*, 145(5), p. 1757. doi:org/10.1093/brain/awab402
- 83.** Kern, F. et al. (2021) Deep sequencing of sncRNAs reveals hallmarks and regulatory modules of the transcriptome during Parkinson's disease progression, *Nature Aging*, 1(3), p. 309. doi:org/10.1038/s43587-021-00042-6
- 84.** Kishore, A. et al. (2019) Understanding the role of genetic variability in LRRK2 in Indian population: Role of Genetic Variability in LRRK2, *Movement Disorders*, 34(4), p. 496. doi:org/10.1002/mds.27558
- 85.** Kleiderman, S., Gutbier, S., et al. (2016) Conversion of Nonproliferating Astrocytes into Neurogenic Neural Stem Cells: Control by FGF2 and Interferon- γ , *Stem Cells*, 34(12), p. 2861. doi:org/10.1002/stem.2483.

- 86.** Kleiderman, S., Sá, J.V., et al. (2016) Functional and phenotypic differences of pure populations of stem cell-derived astrocytes and neuronal precursor cells: Functional Distinction of NSC and Astrocytes, *Glia*, 64(5), p. 695. doi:org/10.1002/glia.22954
- 87.** Klucken, J. et al. (2018) Management of Parkinson's Disease 20 Years from Now: Towards Digital Health Pathways, *Journal of Parkinson's Disease*, 8(s1), p. S85. doi:org/10.3233/JPD-181519
- 88.** Koko, M. et al. (2021) Distinct gene-set burden patterns underlie common generalized and focal epilepsies, *eBioMedicine*, 72, p. 103588. doi:org/10.1016/j.ebiom.2021.103588
- 89.** Koko, M. et al. (2022) Association of ultra-rare coding variants with genetic generalized epilepsy: A case-control whole exome sequencing study, *Epilepsia*, 63(3), p. 723. doi:org/10.1111/epi.17166
- 90.** Kolber, P. and Krüger, R. (2019) Gene-environment interaction and Mendelian randomisation, *Revue Neurologique*, 175(10), p. 597. doi:org/10.1016/j.neurol.2019.04.010
- 91.** Kolber, P., Stallinger, C. and Krüger, R. (2017) Update zur intensivierten Therapie des fortgeschrittenen idiopathischen Parkinson-Syndroms, *Nervenheilkunde*, 36(08), p. 647. doi:org/10.1055/s-0038-1627509
- 92.** Krüger, R. et al. (2016) Advanced stages of PD: interventional therapies and related patient-centered care, *Journal of Neural Transmission*, 123(1), p. 31. doi:org/10.1007/s00702-015-1418-0
- 93.** Krüger, R., Lingor, P., et al. (2017) An Observational Study of the Effect of Levodopa–Carbidopa Intestinal Gel on Activities of Daily Living and Quality of Life in Advanced Parkinson's Disease Patients, *Advances in Therapy*, 34(7), p. 1741. doi:org/10.1007/s12325-017-0571-2
- 94.** Krüger, R., Klucken, J., et al. (2017) Classification of advanced stages of Parkinson's disease: translation into stratified treatments, *Journal of Neural Transmission*, 124(8), p. 1015. doi:org/10.1007/s00702-017-1707-x
- 95.** Kutzera, J. and May, P. (2017) Variant-DB: A Tool for Efficiently Exploring Millions of Human Genetic Variants and Their Annotations, in M. Da Silveira, C. Pruski, and R. Schneider (eds) Data Integration in the Life Sciences. Cham: Springer International Publishing (Lecture Notes in Computer Science), p. 22. doi:org/10.1007/978-3-319-69751-2_3
- 96.** Larsen, S.B. et al. (2020) Induced pluripotent stem cell line (LCSBi001-A) derived from a patient with Parkinson's disease carrying the p.D620N mutation in VPS35, *Stem Cell Research*, 45, p. 101776. doi:org/10.1016/j.scr.2020.101776
- 97.** Larsen, S.B., Hanss, Z. and Krüger, R. (2018) The genetic architecture of mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease, *Cell and Tissue Research*, 373(1), p. 21. doi:org/10.1007/s00441-017-2768-8
- 98.** Lerche, S. et al. (2015) Methods in Neuroepidemiology Characterization of European Longitudinal Cohort Studies in Parkinson's Disease - Report of the JPND Working Group BioLoC-PD, *Neuroepidemiology*, 45(4), p. 282. doi:org/10.1159/000439221
- 99.** Lhommée, E. et al. (2018) Behavioural outcomes of subthalamic stimulation and medical therapy versus medical therapy alone for Parkinson's disease with early motor complications (EARLYSTIM trial): secondary analysis of an open-label randomised trial, *The Lancet Neurology*, 17(3), p. 223. doi:org/10.1016/S1474-4422(18)30035-8
- 100.** Liu, H. et al. (2022) Polygenic Resilience Modulates the Penetrance of Parkinson Disease Genetic Risk Factors, *Annals of Neurology*, 92(2), p. 270. doi:org/10.1002/ana.26416
- 101.** Lüth, T. et al. (2022) Benchmarking Low-Frequency Variant Calling With Long-Read Data on Mitochondrial DNA, *Frontiers in Genetics*, 13, p. 887644. doi:org/10.3389/fgene.2022.887644
- 102.** Macnee, M. et al. (2023) CNV-ClinViewer: enhancing the clinical interpretation of large copy-number variants online, *Bioinformatics*, 39(5), p. btad290. doi:org/10.1093/bioinformatics/btad290
- 103.** Mencke, P. et al. (2020) Bidirectional Relation Between Parkinson's Disease and Glioblastoma Multiforme, *Frontiers in Neurology*, 11, p. 898. doi:org/10.3389/fneur.2020.00898
- 104.** Mencke, P. et al. (2021) The Role of DJ-1 in Cellular Metabolism and Pathophysiological Implications for Parkinson's Disease, *Cells*, 10(2), p. 347. doi:org/10.3390/cells10020347
- 105.** Mommaerts, K. et al. (2022) Method Optimization of Skin Biopsy-Derived Fibroblast Culture for Reprogramming Into Induced Pluripotent Stem Cells, *Biopreservation and Biobanking*, 20(1), p. 12. doi:org/10.1089/bio.2020.0159

- 106.** Monzel, A.S. et al. (2020) Machine learning-assisted neurotoxicity prediction in human midbrain organoids, *Parkinsonism & Related Disorders*, 75, pp. 105–109. doi:org/10.1016/j.parkreldis.2020.05.011
- 107.** Neumann, M.A. et al. (2020) Haploinsufficiency due to a novel ACO2 deletion causes mitochondrial dysfunction in fibroblasts from a patient with dominant optic nerve atrophy, *Scientific Reports*, 10(1), p. 16736. doi:org/10.1038/s41598-020-73557-4
- 108.** Nickels, S. and Schwamborn, J. (2021) Is serine racemase (SRR) a second hit target for LRRK2-G2019S induced Parkinson's disease?, *Neural Regeneration Research*, 16(3), p. 498. doi:rg/10.4103/1673-5374.293140
- 109.** Nickels, S.L. et al. (2019) Impaired serine metabolism complements LRRK2-G2019S pathogenicity in PD patients, *Parkinsonism & Related Disorders*, 67,pp. 48. doi:org/10.1016/j.parkreldis.2019.09.018
- 110.** Noronha, A. et al. (2017) ReconMap: an interactive visualization of human metabolism, *Bioinformatics*, 33(4), p. 605. doi:org/10.1093/bioinformatics/btw667
- 111.** Noronha, A. et al. (2019) The Virtual Metabolic Human database: integrating human and gut microbiome metabolism with nutrition and disease, *Nucleic Acids Research*, 47(D1), p. D614. doi:org/10.1093/nar/gky992
- 112.** Nyffeler, J. et al. (2018) A structure–activity relationship linking non-planar PCBs to functional deficits of neural crest cells: new roles for connexins, *Archives of Toxicology*, 92(3), p. 1225. doi:org/10.1007/s00204-017-2125-4
- 113.** Ohnacht, J. et al. (2020) Missing heritability in Parkinson's disease: the emerging role of non-coding genetic variation, *Journal of Neural Transmission*, 127(5), p. 729. doi:org/10.1007/s00702-020-02184-0
- 114.** Okuzumi, A. et al. (2023) Propagative α-synuclein seeds as serum biomarkers for synucleinopathies, *Nature Medicine*, 29(6), p. 1448. doi:org/10.1038/s41591-023-02358-9
- 115.** Pauly, C. et al. (2022) Disease Progression, Resilience, and Inflammation Markers During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic in Parkinson's Disease, *Movement Disorders*, 37(11), p. 2315. doi:org/10.1002/mds.29212
- 116.** Pauly, L., et al. (2022) Retrograde Procedural Memory in Parkinson's Disease: A Cross-Sectional, Case-Control Study, *Journal of Parkinson's Disease*, 12(3), p. 1013. doi:org/10.3233/JPD-213081
- 117.** Pavelka, L. et al. (2022) Age at onset as stratifier in idiopathic Parkinson's disease - effect of ageing and polygenic risk score on clinical phenotypes, *NPJ Parkinson's disease*, 8(1), p. 102. doi:org/10.1038/s41531-022-00342-7
- 118.** Pavelka, L., et al. (2022) Body-First Subtype of Parkinson's Disease with Probable REM-Sleep Behavior Disorder Is Associated with Non-Motor Dominant Phenotype, *Journal of Parkinson's Disease*, 12(8), p. 2561. doi:org/10.3233/JPD-223511
- 119.** Preciat Gonzalez, G.A. et al. (2017) Comparative evaluation of atom mapping algorithms for balanced metabolic reactions: application to Recon 3D, *Journal of Cheminformatics*, 9(1), p. 39. doi:org/10.1186/s13321-017-0223-1
- 120.** Rajan, R. et al. (2020) Genetic Architecture of Parkinson's Disease in the Indian Population: Harnessing Genetic Diversity to Address Critical Gaps in Parkinson's Disease Research, *Frontiers in Neurology*, 11, p. 524. doi:org/10.3389/fneur.2020.00524
- 121.** Rauschenberger, A. and Glaab, E. (2021) Predicting correlated outcomes from molecular data, *Bioinformatics*, 37(21), p. 3889. doi:org/10.1093/bioinformatics/btab576
- 122.** Rauschenberger, A., Glaab, E. and van de Wiel, M.A. (2021) Predictive and interpretable models via the stacked elastic net, *Bioinformatici*, 37(14), p. 2012. doi:org/10.1093/bioinformatics/btaa535
- 123.** Ray, A. et al. (2022) Evaluation of SORL1 in Lewy Body Dementia Identifies No Significant Associations, *Movement Disorders*, 37(11), p. 2312. doi:org/10.1002/mds.29207
- 124.** Reho, P. et al. (2022) GRN Mutations Are Associated with Lewy Body Dementia, *Movement Disorders*, 37(9), p. 1943. doi:org/10.1002/mds.29144
- 125.** Riederer, P. et al. (2018) Lateralisation in Parkinson disease, *Cell and Tissue Research*, 373(1), p. 297. doi:org/10.1007/s00441-018-2832-z
- 126.** Riederer, P. et al. (2019) α-Synuclein in Parkinson's disease: causal or bystander?, *Journal of Neural Transmission*, 126(7), p. 815. doi:org/10.1007/s00702-019-02025-9
- 127.** van Rumund, A. et al. (2021) Peripheral decarboxylase inhibitors paradoxically induce aromatic L-amino acid decarboxylase, *npj Parkinson's Disease*, 7(1), p. 29. doi:org/10.1038/s41531-021-00172-z

- 128.** Sabate-Soler, S. et al. (2022) Microglia integration into human midbrain organoids leads to increased neuronal maturation and functionality, *Glia*, 70(7), p. 1267. doi:org/10.1002/glia.24167
- 129.** Schmitz, S. et al. (2022) Prevalence and Cost of Care for Parkinson's Disease in Luxembourg: An Analysis of National Healthcare Insurance Data, *PharmacoEconomics Open*, 6(3), p. 405. doi:org/10.1007/s41669-021-00321-3
- 130.** Scholten, M. et al. (2017) Effects of Subthalamic and Nigral Stimulation on Gait Kinematics in Parkinson's Disease, *Frontiers in Neurology*, 8, p. 543. doi:org/10.3389/fneur.2017.00543
- 131.** Schote, A.B. et al. (2020) Genome-wide linkage analysis of families with primary hyperhidrosis, *PLOS ONE*, 15(12), p. e0244565. doi:org/10.1371/journal.pone.0244565
- 132.** Schuepbach, W.M.M. et al. (2019) Quality of life predicts outcome of deep brain stimulation in early Parkinson disease, *Neurology*, 92(10), p. e1109. doi:org/10.1212/WNL.0000000000007037
- 133.** Schymanski, E.L. et al. (2019) Connecting environmental exposure and neurodegeneration using cheminformatics and high resolution mass spectrometry: potential and challenges, *Environmental Science: Processes & Impacts*, 21(9), p. 1426. doi:org/10.1039/C9EM00068B
- 134.** Seidel, K. et al. (2017) Involvement of the cerebellum in Parkinson disease and dementia with Lewy bodies: Cerebellum in PD and DLB, *Annals of Neurology*, 81(6), p. 898. doi:org/10.1002/ana.24937
- 135.** Simons, J.A. et al. (2019) Multilingual Validation of the First French Version of Munich Dysphagia Test—Parkinson's Disease (MDT-PD) in the Luxembourg Parkinson's Study, *Frontiers in Neurology*, 10, p. 1180. doi:org/10.3389/fneur.2019.01180
- 136.** Smajić, S. et al. (2021) Single-cell sequencing of human midbrain reveals glial activation and a Parkinson-specific neuronal state, *Brain*, 145(3), p. 964. doi:org/10.1093/brain/awab446.
- 137.** Straniero, L. et al. (2017) The GBAP1 pseudogene acts as a ceRNA for the glucocerebrosidase gene GBA by sponging miR-22-3p, *Scientific Reports*, 7(1), p. 12702. doi:org/10.1038/s41598-017-12973-5
- 138.** Stute, L. and Krüger, R. (2020) Ansätze zur Etablierung von Präzisionsmedizin bei der Parkinson-Krankheit mit dem Schwerpunkt Genetik, *Fortschritte der Neurologie · Psychiatrie*, 88(09), p. 558. doi:org/10.1055/a-1149-2204
- 139.** Sugier, P. et al. (2023) Investigation of Shared Genetic Risk Factors Between Parkinson's Disease and Cancers, *Movement Disorders*, 38(4), p. 604. doi:org/10.1002/mds.29337
- 140.** The Global Parkinson's Genetics Program (2021) GP2: The Global Parkinson's Genetics Program, *Movement Disorders*, 36(4), p. 842. doi:org/10.1002/mds.28494
- 141.** the Parkinson's Disease Digital Biomarker Challenge Consortium et al. (2021) Crowdsourcing digital health measures to predict Parkinson's disease severity: the Parkinson's Disease Digital Biomarker DREAM Challenge, *npj Digital Medicine*, 4(1), p. 53. doi:org/10.1038/s41746-021-00414-7
- 142.** Thiele, I. et al. (2020) Personalized whole-body models integrate metabolism, physiology, and the gut microbiome, *Molecular Systems Biology*, 16(5), p. e8982. doi:org/10.1525/msb.20198982
- 143.** Tranchevent, L.-C., Halder, R. and Glaab, E. (2023) Systems level analysis of sex-dependent gene expression changes in Parkinson's disease, *npj Parkinson's Disease*, 9(1), p. 8. doi:org/10.1038/s41531-023-00446-8
- 144.** Trezzi, J.-P. et al. (2017) Distinct metabolomic signature in cerebrospinal fluid in early parkinson's disease: Early Parkinson'S CSF Metabolic Signature, *Movement Disorders*, 32(10), p. 1401. doi:org/10.1002/mds.27132
- 145.** Trinh, J. et al. (2023) Mitochondrial DNA heteroplasmy distinguishes disease manifestation in PINK1 / PRKN-linked Parkinson's disease, *Brain*, 146(7), p. 2753. doi:org/10.1093/brain/awac464
- 146.** Vega, C. et al. (2020) BioKC: a collaborative platform for systems biology model curation and annotation. preprint. *Systems Biology*. doi:org/10.1101/2020.10.01.322438
- 147.** Vega, C. et al. (2022) Smart Scheduling (SMASCH): multi-appointment scheduling system for longitudinal clinical research studies, *JAMIA Open*, 5(2), p. ooac038. doi:org/10.1093/jamiaopen/ooac038
- 148.** Vollstedt, E. et al. (2019) Using global team science to identify genetic parkinson's disease worldwide, *Annals of Neurology*, 86(2), p. 153. doi:org/10.1002/ana.25514

- 149.** Vollstedt, E. et al. (2023) Embracing Monogenic Parkinson's Disease: The MJFF Global Genetic PD Cohort, *Movement Disorders*, 38(2), p. 286. doi:org/10.1002/mds.29288
- 150.** Walter, J. et al. (2021) The Parkinson's-disease-associated mutation LRRK2-G2019S alters dopaminergic differentiation dynamics via NR2F1, *Cell Reports*, 37(3), p. 109864. doi:org/10.1016/j.celrep.2021.109864
- 151.** Wang, L. et al. (2017) Evaluation of the interaction between LRRK2 and PARK16 loci in determining risk of Parkinson's disease: analysis of a large multicenter study, *Neurobiology of Aging*, 49, p. 217.e1. doi:org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.09.022
- 152.** Wasner, K. et al. (2022) Parkin Deficiency Impairs Mitochondrial DNA Dynamics and Propagates Inflammation, *Movement Disorders*, 37(7), p. 1405. doi:org/10.1002/mds.29025
- 153.** Weiss, D. et al. (2016) Alpha-synuclein gene variants may predict neurostimulation outcome: Genetic Predictors of Neurostimulation Outcome, *Movement Disorders*, 31(4), p. 601. doi:org/10.1002/mds.26558
- 154.** Weiss, D. et al. (2022) Genetic stratification of motor and QoL outcomes in Parkinson's disease in the EARLYSTIM study, *Parkinsonism & Related Disorders*, 103, p. 169. doi:org/10.1016/j.parkreldis.2022.08.025
- 155.** Wüst, R. et al. (2016) Mutation analyses and association studies to assess the role of the presenilin-associated rhomboid-like gene in Parkinson's disease, *Neurobiology of Aging*, 39, p. 217.e13. doi:org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.11.025
- 156.** Zagare, A. et al. (2022) Midbrain organoids mimic early embryonic neurodevelopment and recapitulate LRRK2-p.Gly2019Ser-associated gene expression, *The American Journal of Human Genetics*, 109(2), p. 311. doi:org/10.1016/j.ajhg.2021.12.009
- 157.** Zhang, Z. et al. (2019) BSA4Yeast: Web-based quantitative trait locus linkage analysis and bulk segregant analysis of yeast sequencing data, *GigaScience*, 8(6), p. giz060. doi:org/10.1093/gigascience/giz060



LUXEMBOURG
INSTITUTE
OF HEALTH



PARKINSON
National Centre of Excellence in Research



CHL

Centre Hospitalier
de Luxembourg



Supportez notre recherche sur la maladie de Parkinson ! Unterstützen Sie unsere Parkinson-Forschung!

FR: Vous souhaitez soutenir la recherche sur la maladie de Parkinson, faire un don en l'honneur d'une personne ou pour marquer une occasion spéciale?

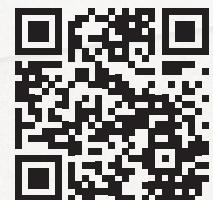
Informations sur notre compte de dons :

Numéro de compte : **LU19 0019 2955 5270 5000**

BIC : **BCEELULL**

Titulaire du compte : **Université du Luxembourg**

Communication : **Parkinson's disease fund – en l'honneur de.../ à la mémoire de...**



Veuillez nous informer du don que vous envisagez de faire et du mot-clé utilisé à l'adresse lisa.smits@uni.lu ou +352 46 66 44 6038. Nous restons bien entendu à votre disposition pour toute question.

DE: Sie möchten die Parkinson-Forschung unterstützen, eine Spende zu Ehren einer Person oder zu einem besonderen Anlass machen?

Informationen zu unserem Spendenkonto:

Kontonummer : **LU19 0019 2955 5270 5000**

BIC: **BCEELULL**

Kontoinhaber: **Universität Luxemburg**

Mitteilung: **Parkinson's disease fund - zu Ehren an... /in Gedenken an...**

Bitte informieren Sie uns über die geplante Spende und das verwendete Stichwort unter lisa.smits@uni.lu oder +352 46 66 44 6038. Für Fragen stehen wir Ihnen selbstverständlich gerne zur Verfügung.

On behalf of the National Centre of Excellence in Research in Parkinson's Disease

University of Luxembourg
Luxembourg Centre for Systems Biomedicine

7, avenue des Hauts-Fourneaux | L-4362 Esch-sur-Alzette

T. + 352 / 46 66 44-6973

e-mail: lcsb@uni.lu | www.uni.lu/lcsb

Under the leadership of the communication team of the LCSB

Realisation: LCSB

Layout: LCSB & University of Luxembourg

All texts: LCSB & NCER-PD

Photos: LCSB (1, 6, 8, 11, 44); Radio100,7 (6); ScienceRELATIONS (2, 3, 12, 17, 19, 22, 23, 24); Freepik (4-ch.vector, 18-wirestock, 28-vectorjuice); PortablesHCT (9); iStock (10-Goodboy Picture Company, 13-SciePro, 14-Marcin Klapczynski, 31-PeopleImages); Unsplash (16-National Cancer Institute); SynAgite (21); FNR (27-Olivier Minaire); CHL (29, 30-Paul Foguenne); ParkinsonNet (32), LIH (32), Flaticon (34-35).

(Version 2)



LUXEMBOURG
INSTITUTE
OF HEALTH
RESEARCH DEDICATED TO LIFE



LABORATOIRE
NATIONAL
DE SANTÉ
LUXEMBOURG