

Hauptbetreuer:

Dr. med. Fabian Maass und PD Dr. med. C. van Riesen

Titel des Projekts:

„Validierung potentieller Liquor-Biomarker für das idiopathische Parkinson-Syndrom“

Projektbeschreibung:

Trotz langjähriger Forschungsbemühungen konnte noch kein Biofluid-Biomarker den Status der Anwendung in der klinischen Routine beim idiopathischen Parkinson-Syndrom erreichen. Es werden weiterhin Biomarker für die frühe Diagnosestellung, für die Differentialdiagnose gegenüber den atypischen Parkinson-Syndromen sowie für die objektive Verlaufsbeobachtung benötigt. Dies wäre insbesondere auch im Rahmen von klinischen Studien eine große Hilfe, da hier noch keine ausreichend reliablen Biomarker für die Objektivierung potentiell neuroprotektiver Effekte zur Verfügung stehen. Insbesondere die Verwendung von Liquor cerebrospinalis erlaubt hier aufgrund der Nähe zum ZNS die Detektion von Veränderungen im zentralnervösen Milieu. Neben der Hypothesen-getriebenen Biomarker-Forschung mit dem Focus auf die bekannte Pathomechanismen des idiopathischen Parkinson-Syndroms (insbesondere der alpha-Synuclein-Pathologie), wurden zunehmend auch ungerichtete „non-targeted“ Analyseverfahren verwendet, um neue für die Pathogenese relevante Targets und Pathways aufzudecken. Hierbei wurden insbesondere die sogenannten „-omics“-Verfahren verwendet, wobei der „Shotgun“-Proteomics-Ansatz zu den am häufigsten verwendeten Verfahren gehört. Multiple Studien zur Anwendung von untargeted Proteomics lassen sich in der Literatur finden. In den Studien konnten multiple differenziell regulierte Proteine im Liquor detektiert werden. Problematisch ist hierbei jedoch die schlechte Reproduzierbarkeit der entsprechenden Ergebnisse, vergleicht man die diversen Studien untereinander. Dies ist am ehesten auf klinische Unterschiede in den verwendeten Patienten-Kohorten, auf präanalytische Probleme wie z.B. Blutkontaminationen und auch auf technische sowie statistische Limitationen der Proteomics-Verfahren zurückzuführen. Als qualitativer Goldstandard wird daher heutzutage eine Validierung der Ergebnisse aus untargeted „-omics“-Verfahren (neben Proteomics, z.B. auch im Rahmen von Metabolomics, miRNA-omics) mit einem gerichteten (targeted) Zweitverfahren (z.B. einem ELISA oder SIMOA) gefordert. Ziel des geplanten Projektes ist es, vielsprechende Kandidaten-Proteine, welche im Rahmen von Proteomics-Verfahren beschrieben, aber nie oder nur unzureichend validiert wurden, hinsichtlich ihrer Eignung als Biomarker zu überprüfen. Hierfür steht bereits eine gut charakterisierte Kohorte mit entsprechend vorhandenen Liquor-Proben zur Verfügung. Geplant ist die Validierung mehrerer Targets unter Verwendung von kommerziell verfügbaren ELISA's und anschließende Korrelation der Ergebnisse mit den verfügbaren klinischen Daten.

Literatur:

Maass F, Schulz I, Lingor P, Mollenhauer B, Bähr M. Cerebrospinal fluid biomarker for Parkinson's disease: An overview. *Mol Cell Neurosci*. 2019 Jun;97:60-66. doi: 10.1016/j.mcn.2018.12.005. Epub 2018 Dec 10. PMID: 30543858.

Li T, Le W. Biomarkers for Parkinson's Disease: How Good Are They? *Neurosci Bull.* 2020 Feb;36(2):183-194. doi: 10.1007/s12264-019-00433-1. Epub 2019 Oct 23. PMID: 31646434; PMCID: PMC6977795.

Parnetti L, Gaetani L, Eusebi P, Paciotti S, Hansson O, El-Agnaf O, Mollenhauer B, Blennow K, Calabresi P. CSF and blood biomarkers for Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2019 Jun;18(6):573-586. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30024-9. Epub 2019 Apr 10. PMID: 30981640.