

PARKINSON'S TERMINATOR-PROJECT

Protokoll des ersten Fortschritts-Meetings und Zwischenbericht 2018

Berlin und Potsdam, 11. Oktober 2018

Einleitung

PARKINSON'S TERMINATOR-PROJECT hat sich zur Aufgabe gemacht, im Rahmen eines internationalen Großprojekts, vergleichbar dem Humangenomprojekt, die Ursachen der Parkinson-Erkrankung und den Krankheitsmechanismus aufzuklären sowie eine kausale Therapie vor Ende 2030 verfügbar zu machen.

Besondere Attraktivität erlangt dieses Projekt durch die Erwartung, dass in seinem Verlauf zahlreiche Technologien entwickelt werden (müssen) und viele davon auch patentiert und vermarktet werden.

Mit Voranschreiten des Projekts werden außerdem hoch-qualifizierte Jobs entstehen - und zwar nicht nur im Bereich der Medizin/Neurologie sondern in verschiedenen Bereichen der High-Tech-Industrie, z.B. im Bereich Hard- und Software-Entwicklung, z.B. zur Entwicklung von Mensch-Computer-Maschine, aber auch Mensch-Computer-Mensch-Schnittstellen.

Das könnte durchaus dazu führen, dass der «Return on Investment» dieses Projekts bisherige, vergleichbare Unternehmungen überflügelt.

Der derzeitige Projektstatus ist in diesem *Protokoll des ersten Fortschritts-Meetings* und im *Zwischenbericht 2018* an die Deutsche Parkinson-Vereinigung (DPV) dokumentiert (s.u.). Weiterführende Informationen finden sich unter <http://www.ptp42.de>

Zusammenfassung des ersten Berichts- und Fortschrittsmeetings

Das erste Berichts- und Fortschrittsmeeting am Max-Planck-Institut für molekulare Genetik in Berlin-Dahlem und im Museum-Barberini in Potsdam spiegelte die bisherigen Anstrengungen wider, ein aussichtsreiches und weitreichendes, weltweit einmaliges Biopsie-Projekt zur Pathophysiologie der Parkinson-Erkrankung weiter voran zu bringen. Erstmals konnten sich namhafte national und international ausgewiesene Genetiker, Stammzellforscher, Neuropathologen, Neurochirurgen und Neurologen sowie betroffene Parkinsonpatienten (mit ausgewiesener Forschungsexpertise) auf ein gemeinsames Protokoll einigen (ParkinPrint™).

Das Protokoll wird erstmals erlauben ohne wesentliche Änderung des operativen Vorgehens einen genetischen bzw. Protein-Fingerabdruck (ParkinPrint™) bei individuellen Parkinsonpatienten zu erstellen. Gleichzeitig wird hierdurch eine genetisch orientierte anatomische Landkarte des menschlichen Gehirns

bei Parkinsonpatienten ermöglicht. Als Kontrollen werden Proben von DBS-Patienten herangezogen, die nicht an einer Parkinson-Erkrankung leiden (überwiegend Patienten mit essentiellen Tremor).

Das Projekt wird massgeblich zur Entschlüsselung der Pathophysiologie der Parkinson-Krankheit beitragen (Konzept der sog. individualisierten Medizin). Darüber hinaus wurden Wege aufgezeigt, die eine weitere Interaktion von unterschiedlichen Forschungsansätzen ermöglichen mit Einbeziehung von z.B. Magen-Darm- und Schlaf-Forschern, Pharmakologen, Infektions-Biologen, Mikrobiologen, Hirn-Forschern etc.

Das Treffen wurde auch maßgeblich bereichert durch einen Vortrag von Manfred W. Jürgens, ein Künstler, der die Analogie von Kunst und Forschung hervorhob, ein Ansatz, der sich sicherlich für zukünftige Kooperationsprojekte vor dem Hintergrund des gemeinsamen (Kunst und Forschung) Bewusstseins der „Vanitas“ erfolgversprechend sein wird.

Zusammengefasst: Hochrangiges, befruchtendes Meeting und plastischer Vorbote der

Art4Science2Cure 2020,

einer Initiative, die sicherlich wegweisenden Charakter für die Parkinsonforschung und deren Finanzierung haben wird, findet 2020 u.a. im Museum-Barberini in Potsdam statt - organisiert durch die Antragssteller.



Bild: Museum-Barberini, Potsdam

Teilnehmer und Tagungsorte



Bild 1: Im Max-Planck-Institut für molekulare Genetik (MPI MG), Berlin-Dahlem, von links nach rechts: **Dr. Stefan Meixner**, Geschäftsführer YOUWEDO, **Prof. Dr. Alexander Meissner**, Direktor am MPI MG, **Dr. Uwe Radelof**, Gastwissenschaftler am MPI MG, **Prof. Dr. Walter J. Schulz-Schaeffer**, Institutsdirektor, Institut für Neuropathologie Universitätsklinikum des Saarlandes und Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes.



Bild 2: Im Museum-Barberini, Potsdam, von links nach rechts: **Dr. Uwe Radelof** (s.o.), **Magdalene Kaminski**, 1. Vorsitzende der Deutschen Parkinson Vereinigung (DPV), **Prof. Dr. Walter J. Schulz-Schaeffer**, Institutsdirektor, Institut für Neuropathologie Universitätsklinikum des Saarlandes und Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes. **Dr. Doreen Gruber**, Leitende Oberärztin, Kliniken Beelitz GmbH, **Prof. Dr. Walter J. Schulz-Schaeffer** (s.o.), **Prof. Dr. Jürgen Voges**, Klinikdirektor, Universitätsklinikum Magdeburg A. ö. R. Universitätsklinik für Stereotaktische Neurochirurgie, **Prof. Dr. Andreas Kupsch**, Leiter Basalganglienforschung OVGU Magdeburg, Dpt. of Neurology/Stereotactic Neurosurgery, Otto-von-Guericke Universität Magdeburg & NEUROLOGY MOVES, Berlin, **Sandra Schindler**, Universität der Künste Berlin, **Prof. Dr. Hans Lehrach**, Direktor am MPI MG (em.) und ehem. Sprecher des Deutschen Humangenomprojekts, **Manfred W. Jürgens**, Künstler aus Wismar (ohne Bild), **Jens Gunter Greve**, Unternehmer, Gründer von YOUWEDO (ohne Bild), **Prof. Dr. Bärbel Koppe**, Gast (ohne Bild).

Diskussionsbeiträge

Prof. Dr. Kupsch (Neurologie) zeichnete ein realistisches Bild der nationalen und internationalen Forschungslandschaft, nahm Stellung zu den schon vor 20 Jahren gehegten Hoffnungen und Ankündigungen auf eine "bald" verfügbare kausale Therapie und ordnete unser Projekt entsprechend ein. Dabei berichtete er offen von den Problemen mit unserem französischen Kooperationspartner, der den antizipierten Technologie- und Probentransfer mehrfach verschoben hat¹. Als Konsequenz sollen die in der Universitätsklinik Magdeburg verfügbaren OP-Instrumente kurzfristig so angepasst bzw. ergänzt werden, dass benötigtes Biopsie-Material punktgenau entnommen werden kann. Auf diese Weise macht sich unser Konsortium unabhängig bezüglich der bisher Grenoble-orientierten Proben-Beschaffung und eröffnet den Weg der Beteiligung weiterer Zentren.

Professor Kupsch betonte den hochinnovativen, vielversprechenden und einzigartigen Forschungsansatz, der bereits von internationalen Gutachtern gewürdigt wurde (im Zuge der Mittelbeantragung bei der EU) und mit dem es gelungen ist, exzellente Mitstreiter zu gewinnen, von denen die wesentlichen Initiatoren anwesend waren.

Er machte darüber hinaus aufmerksam auf den internationalen, interdisziplinären Charakter und das Ziel, das Biopsie-Projekt als Katalysator-Projekt bzw. Kristallisationspunkt für ein internationales Großprojekt («Mondlandung der Neurologie») betrachtet werden kann.

Dr. Uwe Radelof (Koordination, Präsentation, Fundraising) stellt das Projekt anhand der seit dem 10. Oktober 2018 online geschalteten Internet-Präsenz vor, die ab sofort als Visiten-Karte, Informations-, Kommunikations- und Crowdfunding-Plattform dient.

Es sei herausgestellt, dass Dr. Radelof selbst von der Parkinsonkrankheit betroffen ist. Gleichzeitig verfügt er beruflich bedingt über einen wissenschaftlichen Hintergrund. Er ist promovierter Chemiker und hat seine Doktorarbeit am Max-Planck-Institut für molekulare Genetik im Rahmen des Humangenomprojekts angefertigt. Anschließend war er als Abteilungsleiter am RZPD Deutsches Ressourcenzentrum für Genomforschung gGmbH, als Mitgründer und Geschäftsführer der Atlas Biolabs GmbH und als Niederlassungsleiter der Scienion AG viele Jahre in der Biotechnologie tätig. Das stellt einen wichtigen Vorteil für das gegenwärtige Projekt dar, da hierdurch unmittelbar Patientenbedürfnisse, z.B. eine individualisierte, kausale Therapie der Parkinsonerkrankung, mit einer wissenschaftlichen Herangehensweise zu ihrer Entwicklung gekoppelt werden.

Einzelheiten s. <https://www.ptp42.de>

Prof. Dr. Hans Lehrach (molekulare Genetik), Direktor (em.) am MPI für molekulare Genetik und ehem. Sprecher des deutschen Humangenomprojekts präsentiert sein Konzept der «digitalen Zwillinge» (s. www.digitwins.org). Dieses Konzept kann die Medizin revolutionieren indem es für jeden Menschen einen digitalen Zwilling generiert, der mit allen individuellen, medizinisch relevanten Merkmalen ausgestattet, es ermöglicht, Gesundheitsrisiken, Wirksamkeit von Medikamenten, Therapieverläufe etc. durch «in-silico»-Modellierung vorherzusagen – eine tatsächlich individualisierte «Wettervorhersage» und darauf aufbauende Therapie für jeden einzelnen Patienten.

Einzelheiten s. <https://www.digitwins.org>

¹ Aufgrund dieser Verzögerung wurden bisher auch nur weniger als 25% der beantragten und weniger als 50% der abgerufenen Fördermittel ausgegeben und die zweite Tranche noch nicht angefordert (s.u.).

Prof. Dr. Alexander Meissner (Stammzell-Forschung, Genregulation), Direktor am MPI für molekulare Genetik, zuvor Professor an der Harvard University, berichtet über neueste Ergebnisse der Stammzell-Forschung und darüber hinaus gehende Möglichkeiten der Umprogrammierung «beliebiger» Körperzellen in «beliebige» andere Körperzellen sowie der sich daraus ergebenden Therapiemöglichkeiten.

Einzelheiten unter: <https://www.molgen.mpg.de/Genome-Regulation/Elkabetz-lab>

Spezifisch eröffnet das Biopsie-Projekt die Möglichkeit der in vitro Züchtung von Stammzellen in einer Petrischale, um sowohl die Ursachen als auch gegebenenfalls unmittelbar individualisierte Therapiekonzepte für die unterschiedlichen Parkinson Erkrankungen zu entschlüsseln beziehungsweise zu entwickeln. Die bisherigen klinischen Transplantationsversuche bei Parkinsonpatienten waren nur teilweise erfolgreich und blieben hinter den Erfolgen der Tiefen Hirnstimulations-Therapie zurück. Die Bedeutung und Optimierung der Stammzellforschung ist jedoch unstrittig weiterhin sehr bedeutsam. So wies Professor Meissner auch auf folgende vielversprechenden Initiative hin: Lorenz Studer vom Sloan Kettering Institute, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York (<https://www.mskcc.org/research/ski/labs/lorenz-studer/human-pluripotent-stem-cells-cell-therapy>) bereitet derzeit eine klinische Studie zur Transplantation von menschlichen dopaminergen Neuronen vor, die von pluripotenten humanen Stammzellen abgeleitet/gewonnen wurden (IPSC derived cell transplants). Momentan werden die ersten 100 Patienten als potentielle Studienteilnehmer rekrutiert. Mit zunächst 10 aus diesem Kreis ausgewählten Patienten, soll eventuell noch vor Ende diesen Jahres eine klinische Studie begonnen werden. Die hier vorgesehene Kombination aus dem vorgestellten Biopsie-Projekt mit der Stammzellforschung wird die Parkinsonforschung zweifelsfrei maßgeblich bereichern.

Fahrt zum Museum-Barberini, Potsdam und Imbiss auf der Terrasse des «Pavillion-Cafes» bei goldenem Oktoberwetter (Bild s.o.)

Sandra Schindler (Kunst-Sachverständige), führt die Teilnehmer durch Teile des Museums-Barberini und präsentiert insbesondere den «großen Saal», in dem in 2020 eine Kunstauktion zugunsten PARKINSON'S TERMINATOR-PROJECT durchgeführt werden soll. Sie berichtete über die luxemburgische Initiative Art2Cure, die am Luxemburger Parkinson-Institut in 2015 gestartet wurde und die in den ersten Jahren bis 2017 mehr als 100.000€ einwarb. In 2018 konnten mit der ersten internationalen Aktion in New York, USA mehr als 1.000.000,00€ eingenommen werden. Unser Ziel ist es, mit einer «Art2Cure@Barberini» Auktion dieses Ergebnis sogar zu übertreffen.

Manfred W. Jürgens (Künstler), präsentierte als Vertreter des «Neuen Realismus» fotorealistische Kunstwerke der Extraklasse – aus eigener Produktion. In seinem farbenfrohen Vortrag schlug er müheles eine virtuell schon immer dagewesene Brücke von der Kunst zur Wissenschaft, die leider noch viel zu selten benutzt wird, um für beide Seiten und alle Interessierten einen unschätzbaren Mehrwert zu generieren. Genau aus diesem Grund unterstützte er die Art2Cure-Idee mit viel Herzblut.

Einzelheiten unter: <https://www.m-w-juergens.de>

Vortrag unter: https://www.dropbox.com/s/kgf1kccs7ea79jz/2008_M-W-Juergens_Museum_Barberini_Potsdam.pdf?dl=0

Prof. Dr. Walter J. Schulz-Schäffer (Neuropathologie), machte im Rahmen seines Vortags darauf aufmerksam, dass zahlreiche Hinweise dafür existieren, dass es in der Parkinson-Forschung bezüglich der Ursachen und Mechanismen schwerwiegende Fehleinschätzungen gab und immer noch weitverbreitet gibt. Die Lewy-Körperchen sind wahrscheinlich -entgegen der herrschenden Meinung- nicht die Ursache für den Zelltod, sondern ein Zeichen der erfolgreichen Verhinderung des Untergangs, durch Entsorgung schädigender Proteine in eine Art Mülleimer (=Lewy-Körperchen). Ursache für den Zelltod sei wahrscheinlich vielmehr eine Art «postsynaptische Verödung» in Folge einer präsynaptischen Vermüllung durch kleine alpha-Synukleinaggregate. Diese Tatsache birgt jedoch das Potential auf Heilung durch eine entsprechende Stimulation, die vor der Verödung schützt und auf diese Weise den Untergang der Zellen verhindert. Einzelheiten unter:

http://www.uniklinikum-saarland.de/einrichtungen/kliniken_institute/neuropathologie/

Prof. Dr. Jürgen Voges (Neurochirurgie), Stereotaktische Neurochirurgie ist eine Operationsmethode, die die maximale Kontrolle über einen neurochirurgischen Eingriff ermöglicht.

Die Tiefe Hirnstimulation (THS) kommt seit etwa 30 Jahren zur Anwendung und ist für die Behandlung motorischer Symptome von Bewegungsstörungen insbesondere des idiopathischen Parkinsonsyndroms etabliert. Dies drückt sich u.a. dadurch aus, dass die THS im subthalamischen Kern (STN) mit höchster Empfehlungsstufe in die aktuelle S3-Leitlinie „Parkinson“ aufgenommen wurde.

Daten tierexperimenteller Untersuchungen (verschiedene Parkinsonmodelle) bieten unstrittige Evidenz dafür, dass STN-THS neuroprotektiv ist. Aus den bisher zur Verfügung stehenden klinischen Daten kann das für die Behandlung von Parkinsonpatienten jedoch nicht abgeleitet werden. Hiervon unabhängig seien im Wesentlichen drei Gründe für diese Diskrepanz verantwortlich (i) Bezogen auf den gesamten Krankheitsverlauf wird STN-THS bei Patienten zu spät eingesetzt. Zu diesem Zeitpunkt sind bereits so viele dopaminerge Mittelhirnneurone zerstört, dass sich ein neuroprotektiver Effekt phänotypisch möglicherweise nicht mehr abbildet. (ii) Die bisher in prospektiven klinischen Studien eingesetzten Studienprotokolle waren sensitiv für Veränderungen motorischer Symptome und Änderungen der Lebensqualität der Patienten und daher nicht für die Erfassung von Veränderungen geeignet, die unter Neuromodulation auf eine Verlangsamung des chronisch progredienten Krankheitsverlaufs hinweisen. (iii) Wesentlich für eine verlässliche Beurteilung potenziell neuroprotektiver Effekte ist aber auch eine genügend große Fallzahl. In der Regel sind Fallzahlen von 1.000-2.000 Patienten (oder mehr) erforderlich. Unser Projekt wird dazu beitragen die hierfür notwendigen multizentrischen Studien durch Einbindung geeigneter Kooperationspartner zu ermöglichen.

Ein deutlich früherer Einsatz der STN-THS im Krankheitsverlauf, am besten deutlich vor der klinischen Diagnose der Erkrankung, da zu diesem Zeitpunkt bereits 50% der dopaminergen Mittelhirnneurone zerstört sind, wäre wünschenswert. Dies erfordert jedoch die Definition geeigneter Biomarker und die Entwicklung von Nachweismethoden, die als Routineuntersuchung im medizinischen Alltag eingesetzt werden können.

Juveniler Parkinsonismus könnte eine Modellerkrankung für eine „frühe“ STN-Therapie und den klinischen Nachweis eines neuroprotektiven Effektes der Erkrankung sein.

Einzelheiten unter:

http://www.kneu.ovgu.de/Patienten/Spezialsprechstunden+_+Poliklinik/Tiefe+Hirnstimulation.html

Zwischenbericht 2018: Die Fakten zum Projekt

Finanzen

- Einnahmen: Bei der DPV wurden 100.000€ beantragt und bisher 50.000€ bewilligt/abgerufen
- Ausgaben: 21.122,50€
- Art2Cure als aussichtsreiche alternative Finanzierungsquelle identifiziert,
- Laugh2Cure s. <https://ptp42.de/geldgeber/laugh2cure/> und weitere X2Cure Aktivitäten geplant

Klinik

- Ethik-Antrag ausgearbeitet, Einreichung modifiziert vorgenommen
- Der beabsichtigte Technologietransfer zur Entnahme von Hirnzellen im Zuge der DBS-Operation konnte aufgrund besonderer Umstände beim Projektpartner (Prof. Dr. Francois Berger) am ISERM in Grenoble, Frankreich, bisher nicht erfolgen. Als Konsequenz sollen die in der Universitätsklinik Magdeburg verfügbaren OP-Instrumente kurzfristig so angepasst bzw. ergänzt werden, dass benötigtes Biopsie-Material punktgenau entnommen werden kann. Auf diese Weise macht sich unser Konsortium unabhängig bezüglich der bisher Grenoble-orientierten Proben-Beschaffung.

Labor

- Proben-Handling vorbereitet und mit Service-Abteilung des MPI MG abgestimmt: Entnahme, Transport, Lagerung und Analyse der Proben, Datenmanagement der zugehörigen Daten,
- Absprachen zur Sicherstellung des Zugangs zu den erforderlichen Analysegeräten mit den Verantwortlichen am MPI MG, am Dahlem Zentrum (DCGMS) und bei der Alacris Theranostics: Der erste Probenlauf und die zugehörige Datenanalyse ist für Ende Februar 2019 geplant.

Präsentation

- Als Präsentations- und Kommunikationsplattform wurde die Webseite www.ptp42.de entwickelt und am 10.10.2018 online gestellt.
- Es wurde Kontakt zu verschiedenen Medien aufgenommen: Spiegel, ZDF, Deutschlandradio Kultur und soll multizentrischen Zugang fasilitieren
- Art2Cure@Barberini 2020 wird unterstützt durch das Museum-Barberini und das «Art2Cure-Original» in Luxemburg. Die Kunst-Auktion ist geplant in Kombination mit einem internationalen Parkinson-Symposium (evtl. am Hasso-Plattner-Institut). Als Projektleiterin für die Kunst-Auktion konnte die Kunst-Expertin Sandra Schindler gewonnen werden.

Weitere Informationen zu Art2Cure, Luxemburg unter: <http://art2cure.com>

Wissenschaftler

- Auf Kooperationsanfragen ausschließlich positive Reaktionen erhalten. Die Namen der Personen und Institutionen finden sich auf der Webseite unter:

<http://ptp42.weebly.com/people.html>

Partnerschaften

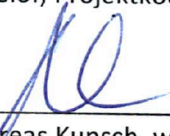
- Auf Kooperationsanfragen wurde ausschließlich mit positiven Reaktionen geantwortet. Die Namen der Personen und Institutionen finden sich auf der Webseite unter:

<http://ptp42.weebly.com/partner.html>

Potsdam, 05.11.2018



Dr. Uwe Radelof, Projektkoordination, Präsentation, Fundraising



Prof. Dr. Andreas Kupsch, wissenschaftliche Leitung