

DZNE Brain Bank: Biomaterialbank für postmortales ZNS Gewebe zur Erforschung neurodegenerativer Erkrankungen

Prof. Dr. Manuela Neumann
DZNE Tübingen &
Universitätsklinikum Tübingen

- Warum Brain-Banking ?
- Herausforderungen / Besonderheiten einer Brain Bank
- Struktur der DZNE Brain Bank
- Beispiele translationaler Forschung am DZNE

1. Diagnosesicherung und Verbesserung der klinischen Diagnostik

Neuropathologische Untersuchung ist diagnostischer Goldstandard

Klinisch-pathologische Korrelationsstudien sind essentiell

- als Qualitätskontrolle bzgl. Güte der klinischen Diagnostik
- zur Verbesserung der Diagnostik und Validierung neuer klinischer Verfahren

2. Aufklärung der Pathomechanismen neurodegenerativer Erkrankungen durch Asservierung und Bereitstellung von humanen Gewebeproben für Forschungsvorhaben

Untersuchung von humanen Gewebeproben kann durch kein Modellsystem ersetzt werden

Forschung an humanem Gewebe ist essentiell zur

- Identifikation von pathologischen Prozessen
- Validierung von identifizierten Prozessen in Modellsystemen hinsichtlich human-pathologischer Relevanz

1. Diagnosesicherung und Verbesserung der klinischen Diagnostik

Die meisten neurodegenerativen Erkrankungen sind derzeit auch in spezialisierten Einrichtungen nur mit einer < 90% Trefferwahrscheinlichkeit zu Lebzeiten korrekt zu diagnostizieren.

Beispiel: Parkinsonsyndrome

M. Parkinson (IPD) – Progressive supranukleäre Blickparese (PSP) – Multiple Systematrophie (MSA)

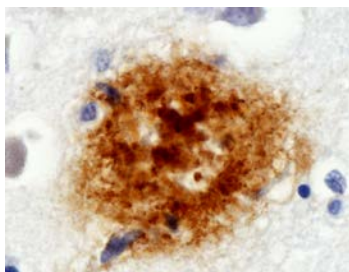
| Studie | Diagnose | Sens. | Spez. |
|----------------------------------------------|----------|-------|-------|
| Hughes 2002 (specialized center, UK) | IPD | 91.1 | 98.4 |
| Joutsa 2014 (general neurologists, Finnland) | | 84.2 | 57.8 |
| Hughes 2002 (specialized center, UK) | PSP | 84.2 | 96.8 |
| Joutsa 2014 (general neurologists, Finnland) | | 52.9 | 100 |
| Hughes 2002 (specialized center, UK) | MSA | 88.2 | 95.4 |
| Joutsa 2014 (general neurologists, Finnland) | | 64.3 | 99.0 |

2. Erforschung der Pathomechanismen neurodegenerativer Erkrankungen

Identifizierung der krankheitsrelevanten aggregierenden Proteine gelang nur durch Untersuchungen mit humanem Material

Abeta

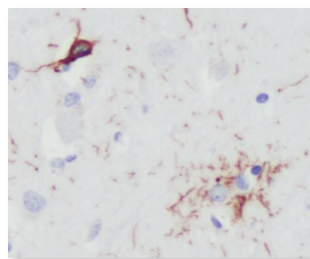
Glenner & Wong 1984
Masters et al. 1985



M. Alzheimer

Tau

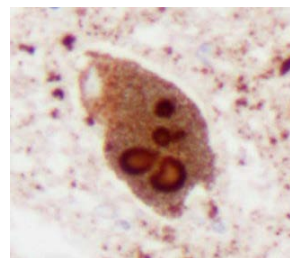
Grundke-Iqbal et al. 1986



M. Alzheimer
Frontotemporale Demenz
(FTLD-tau)
Atypische Parkinsonsyndrome
(PSP, CBD)

a-Synuclein

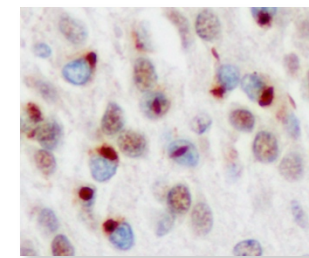
Spillantini et al. 1998



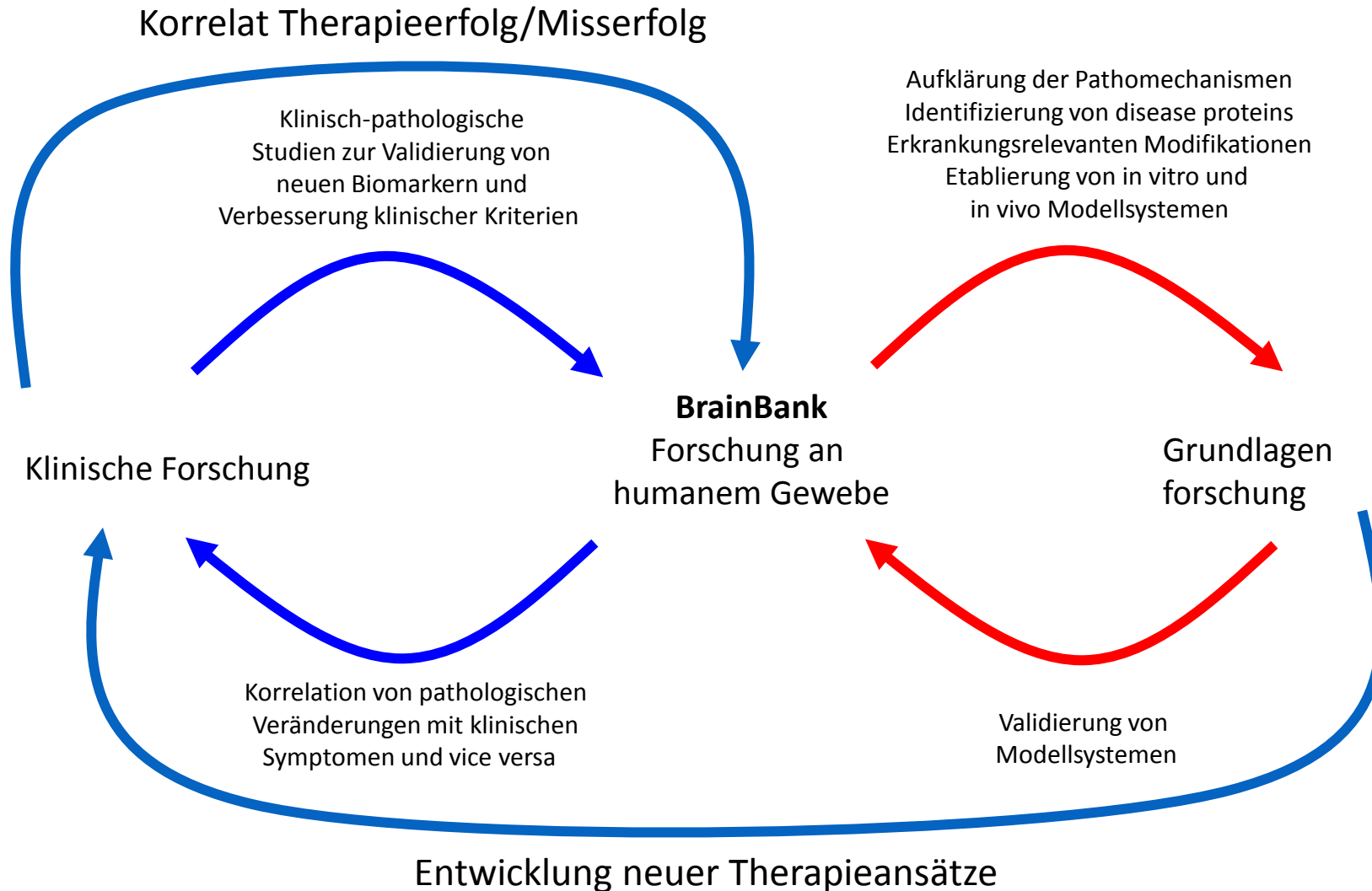
M. Parkinson
Demenz mit Lewy Körperchen
Multiple Systematrophie

TDP-43

Neumann et al. 2006



Frontotemporale Demenz
(FTLD-TDP)
Amyotrophe Lateralsklerose



Relevantes Biomaterial in einer Brain Bank kann nur nach dem Tod im Rahmen einer Autopsie gewonnen werden.

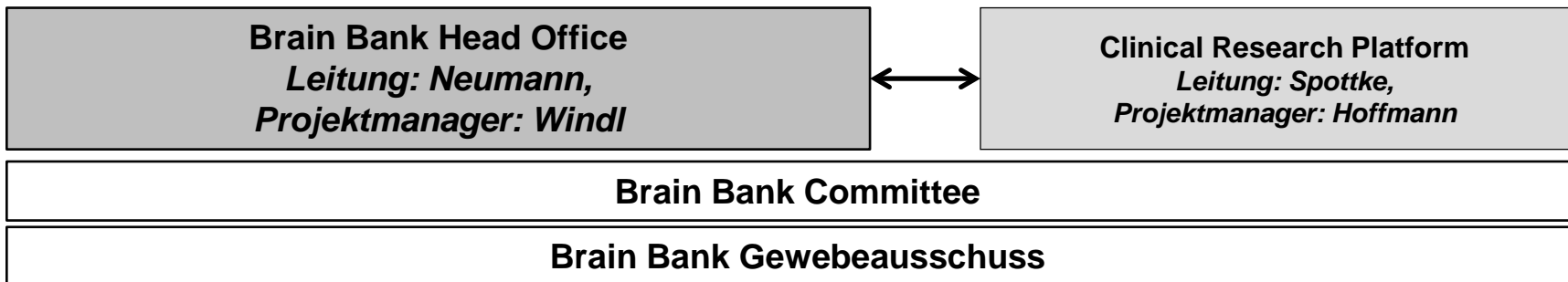
Ethische, rechtliche, gesellschaftliche Aspekte

- Wer kann wann zustimmen ?
Bundesland spez. Unterschiede
- Ansprechen von Tod und Autopsie bei generell stetig sinkenden Autopsieraten

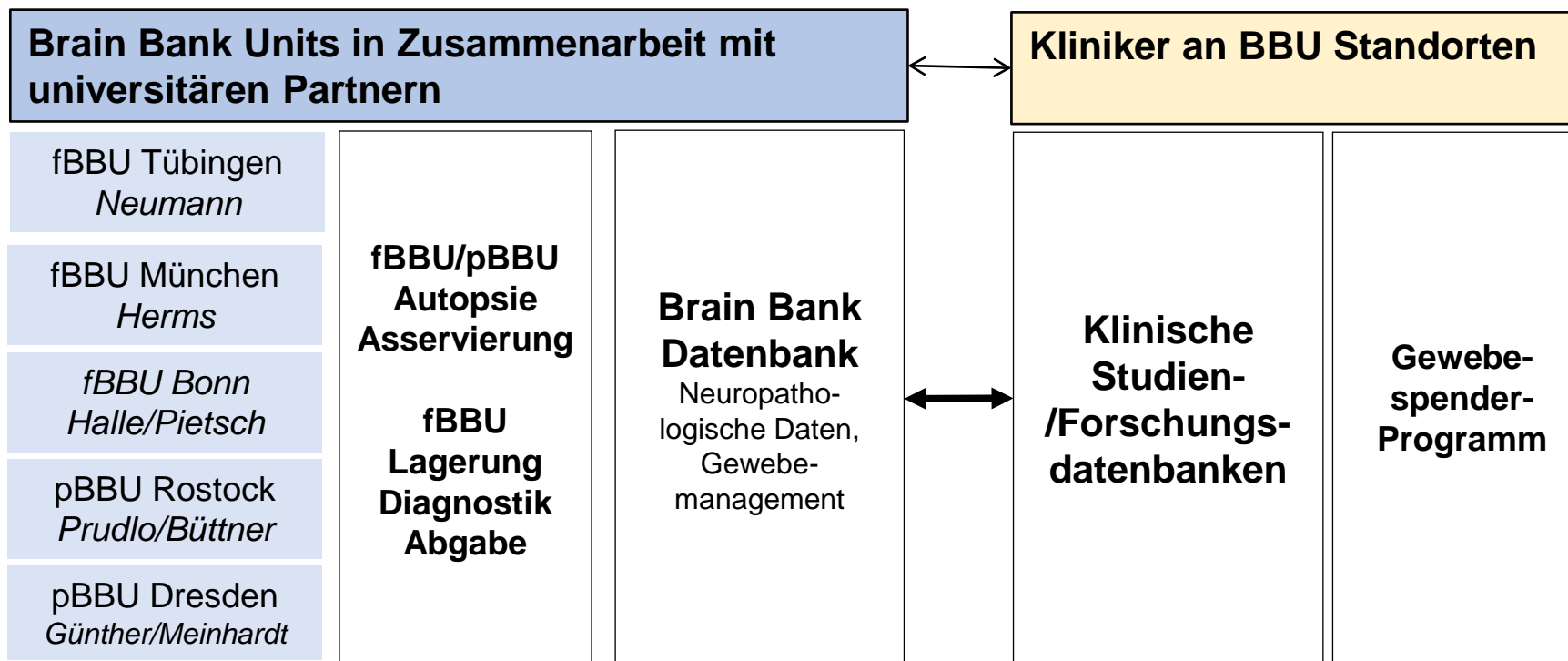
Praktische Aspekte

- Langfristiges Projekt - enge interdisziplinäre Zusammenarbeit notwendig
”idealer” Gewebespende: Verlaufsuntersuchungen, Biomaterial (CSF, Blut etc...), Autopsie
- Infrastruktur / Expertise
- Finanzierung

Leitung
Administration



Brain Bank Aktivität



- Informationsmaterial / Flyer
- Informed Consent zur Autopsie und Gewebespende mit Erlaubnis zur Forschung
Einwilligung durch Gewebespende (alle Bundesländer),
gesetz. Vertreter entsprechend mumalichen Willen und Totensorgeberechtigter (nicht in allen
Bundesländern)
- Spenderausweis
- 24 h Hotline für Gewebespende und Angehörige
- Standardisierte Erhebung, Erfassung und Speicherung klinischer Daten von
Gewebespendern in Studiendatenbank



SPENDERAUSWEIS
DZNE Brain Bank

 Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen in der Helmholtz-Gemeinschaft

Im Todesfall des Gewebespenders bitte umgehend die **Zentrale Kontaktstelle der DZNE Brain Bank** benachrichtigen unter:

Tel. 0160-7075146

Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e.V. (DZNE)
Sigmund-Freud-Straße 27
53127 Bonn

SPENDERAUSWEIS
DZNE Brain Bank

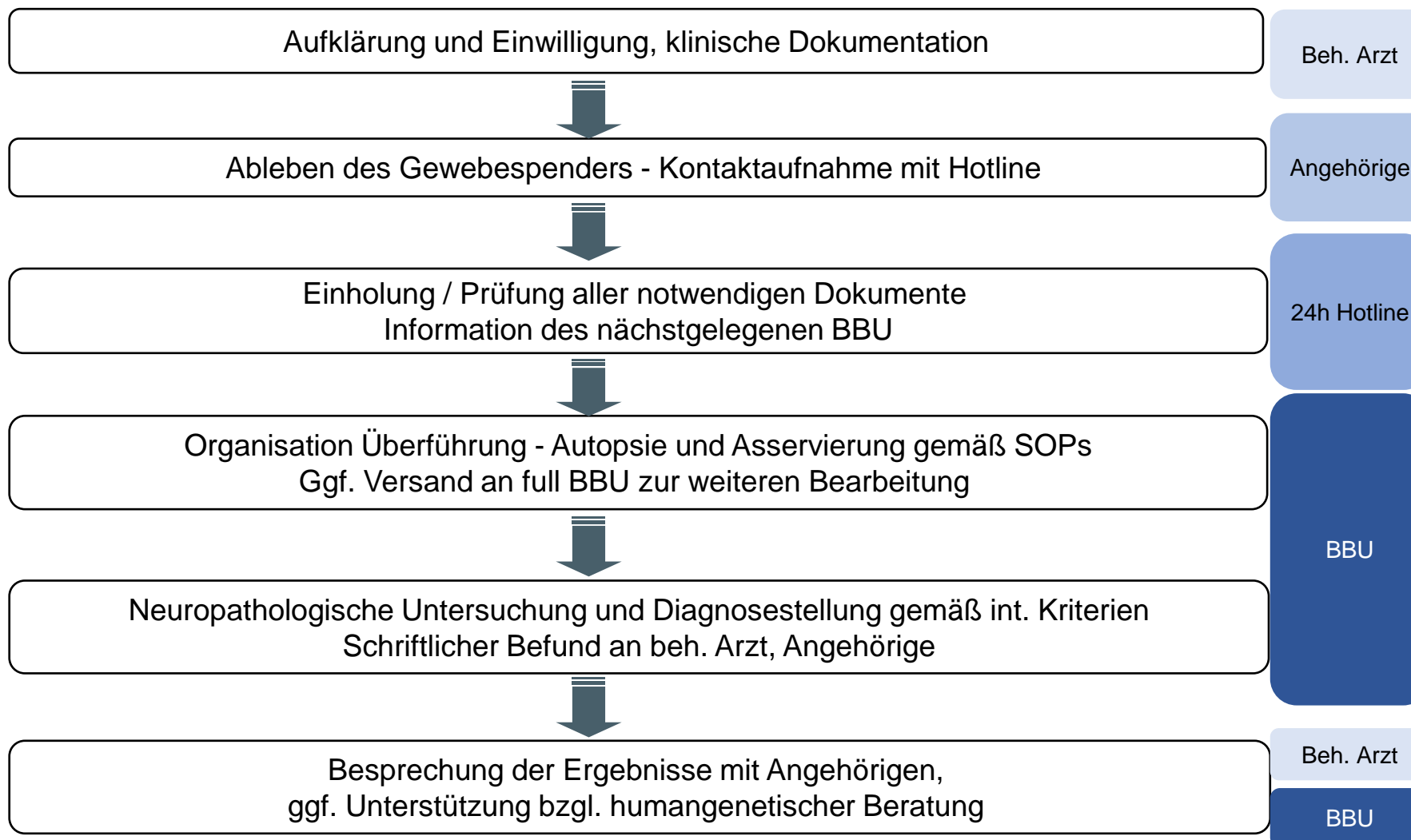
 Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen in der Helmholtz-Gemeinschaft

Name, Vorname

Geburtsdatum

ist als Gewebespende bei der DZNE Brain Bank registriert.

Ablauf im konkreten Fall



Fresh frozen tissue

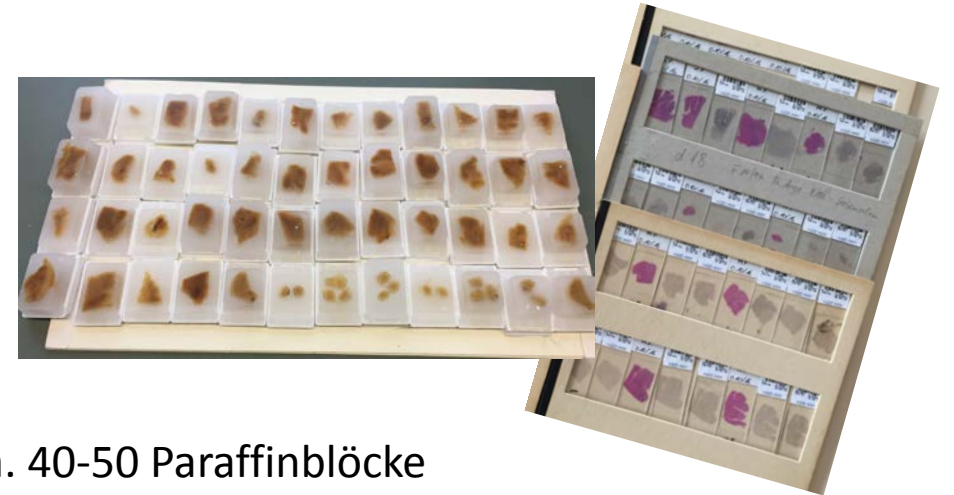


Formalin-fixed paraffin embedded tissue (FFPE)



Ca. 60 – 80 snap frozen Gewebeblöcke
Ca. 14 Scheiben mit Restgewebe

Gewebe für Forschung



Ca. 40-50 Paraffinblöcke

Gewebe für Forschung & NP Diagnostik

Brain Bank Datenbank (in Aufbau): LIMS / Analyseergebnisse

Etablierungsphase 2017-2018

(Übergangsphase, Rekrutierung größtenteils über existierende früher etablierte lokale Brain Banks)

2017: 79 Fälle

2018: 90 Fälle

Amyotrophe Lateralsklerose,
Frontotemporale Lobärdegenerationen (FTLD-TDP, FTLD-tau)
Alzheimer-Krankheit
Lewy-Körperchen-Krankheit (PD, PDD, DLB)
MSA
PSP
Hereditäre spastische Spinalparese
Spinocerebelläre Ataxie

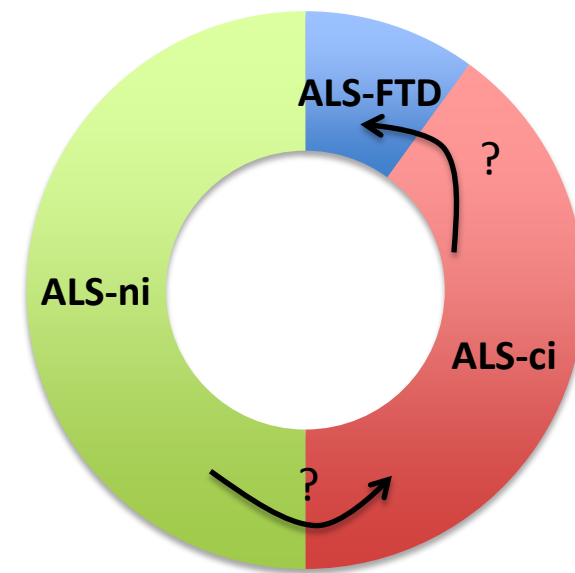
....

Hintergrund:

Klinisch bekannter Overlap zwischen Amyotropher Lateralsklerose und frontotemporaler Demenz

Eine beliebte Hypothese auf dem Gebiet ist, dass ALS ohne kognitive Beeinträchtigung (ALS-ni), ALS mit leichter kognitiver Beeinträchtigung (ALS-ci) und ALS mit FTD (ALS-FTD) ein klinisch-pathologisches **Kontinuum** mit konsekutiver Ausbreitung der TDP-43-Pathologie von primären Motorregionen auf andere Gehirnregionen darstellt.

Fragestellung: Kontinuum oder Spektrum ?



ALS-ni: ALS-no impairment

ALS-ci: ALS cognitive impairment

ALS/FTD: ALS mit FTD

TDP-43 pathology and cognition in ALS

A prospective clinicopathologic correlation study

Neurology® 2016;87:1019-1023

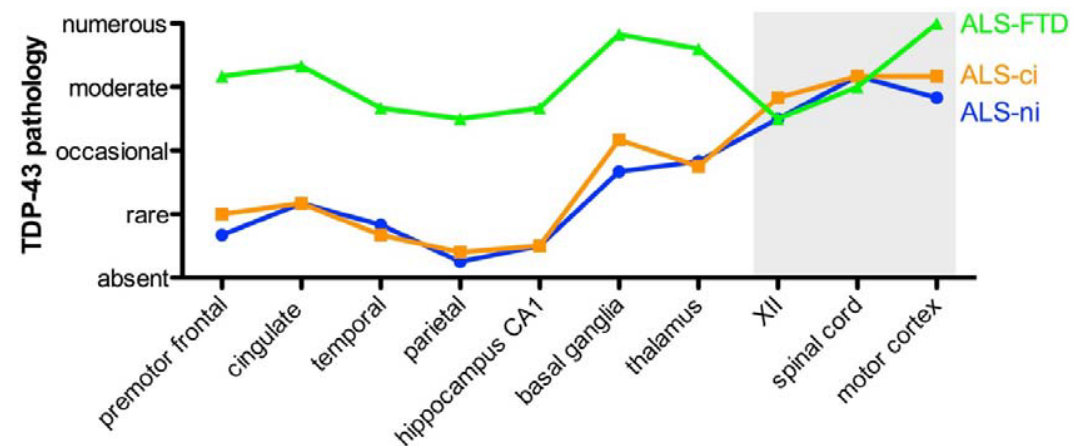
Johannes Prudlo, MD
Jochem König, PhD
Christina Schuster
Elisabeth Kasper
Andreas Büttner, MD
Stefan Teipel, MD
Manuela Neumann, MD

ABSTRACT

Objective: Although a systematic spread of pathologic TDP-43 expression throughout the CNS in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) has been proposed, the relationship between cognition and the extent and neuroanatomic distribution of TDP-43 pathology has not received considerable attention.

Methods: We investigated the association between cognitive functioning and the extent of TDP-43 pathology in postmortem CNS tissue from 18 patients with ALS stratified into 3 groups based on detailed prospective neuropsychological testing (cognitively not impaired, n = 6; cognitively impaired, n = 6; ALS- frontotemporal dementia [FTD], n = 6) and analyzed these cases for clinicopathologic correlations.

Correspondence to
Dr. Prudlo:
johannes.prudlo@med.



- ✓ Daten sprechen gegen klinisch-pathologisches Kontinuum und dafür, dass ALS-FTD ein eigenständiges Syndrom ist mit unterschiedlicher Dynamik hinsichtlich Progression und Ausbreitung der TDP-43 Pathologie
 - > verschiedene TDP-43 Konformationen / "strains"
 - > genetische / epigenetische Faktoren

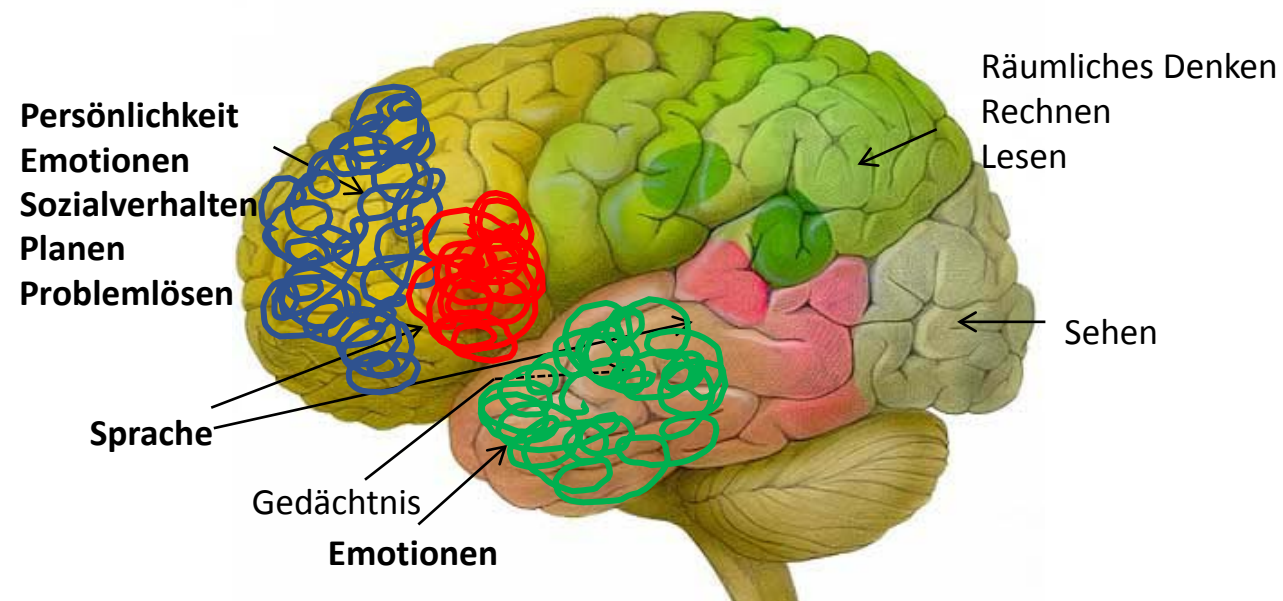
2. häufigste Ursache einer präsenilen Demenz, 3. häufigste Demenzform altersunabhängig

Ca. 15-30 Betroffene auf 100.000 Personen => 12.000 – 24.000 Personen in Deutschland (hohe Dunkelziffer !)

chronisch fortschreitend mit durchschnittlichem Verlauf von ca. 6-8 Jahren (Spanne 2-30 Jahre)

Familiäre Häufung:

Ca.20-40% der Betroffenen haben einen Verwandten mit ähnlicher Krankheit

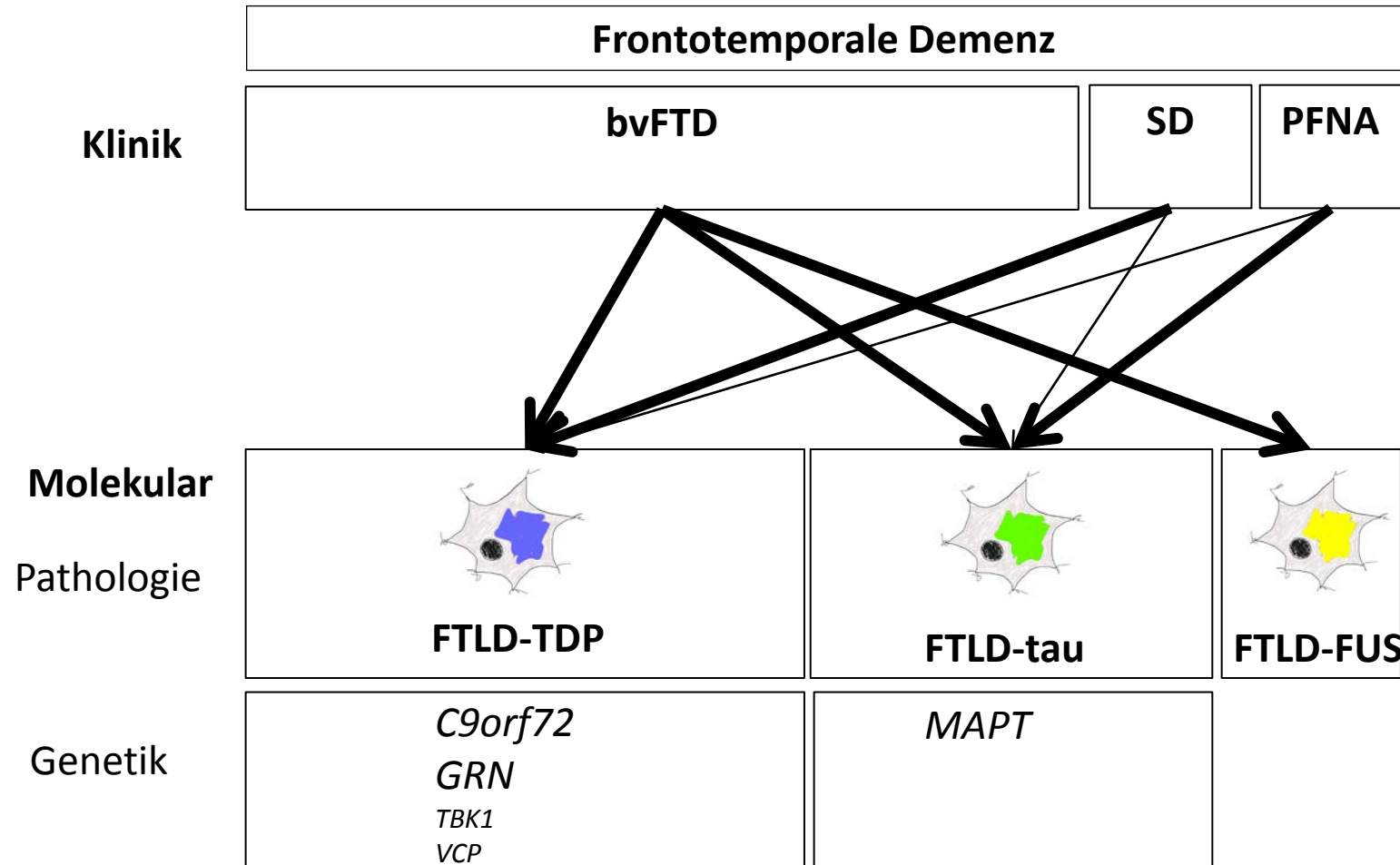


Verhaltensvariante der FTD (bvFTD) ~ 75%

Sprachvarianten der FTD, primäre progrediente Aphasie (PPA)

Semantische Demenz (SD) ~15%

Progrediente nicht-flüssige Aphasie (PNFA) ~10 %



Frontotemporale Demenzen auf molekularer Ebene 3 verschiedene Proteinfehlfaltungs-Erkrankungen

FTD Flagship Projekt:

Klinische Forschung/FTD Kohorte - Grundlagenforschung



Projekte, bei denen Brain Banking essentiell ist

- Aussagen zur Präzision der klinischen Diagnose FTD
- Etablierung von Biomarkern, die Patientenstratifizierung hinsichtlich molekularer Basis zu Lebzeiten erlauben -> essentiell für Studien mit zielgerichteten Therapien
- Aufklärung Erkrankungsmechanismen -> neue Drug targets bzw. neue Biomarker
- Identifizierung genetisch-pathologischer Korrelationen und genetische/epigenetische Risikofaktoren für molekulare Subtypen

Lancet Neurol 2018; 17: 548-58

Potential genetic modifiers of disease risk and age at onset in patients with frontotemporal lobar degeneration and GRN mutations: a genome-wide association study

Cyril Pottier*, Xiaolai Zhou*, Ralph B Perkerson III, Matt Baker, Gregory D Jenkins, Daniel J Serie, Roberta Ghidoni, Luisa Benussi, Giuliano Bin Adolfo López de Munain, Miren Zulaica, Fermin Moreno, Isabelle Le Ber, Florence Pasquier, Didier Hannequin, Raquel Sánchez-Valle, Anna Antonell, Albert Lladó, Tammee M Parsons, Nicole A Finch, Elizabeth C Finger, Carol F Lippa, Edward D Huey, Manuela Neumann, Peter Heutink, Matthias Synofzik, Carlo Wilke, Robert A Rissman, Jaroslaw Slawek, Emilia Sitek, Peter Johannsen, Jørgen E Nielsen, Yingxue Ren, Marka van Blitterswijk, Mariely DeJesus-Hernandez, Elizabeth Christopher, Melissa E Murray, Kevin F Bieniek, Bret M Evers, Camilla Ferrari, Sara Dillman, Anna Richardson, Elio Scarpini, Giorgio C Fumagalli, Alessandro Dadgar, John Hardy, Paraston Momeni, Raffaella Ferrari

TMEM106B,
GFRA2

Disease risk and age of onset modifiers in
FTLD-TDP subtype A cases

Acta Neuropathologica
<https://doi.org/10.1007/s00401-019-01962-9>

ORIGINAL PAPER



Genome-wide analyses as part of the international FTLD-TDP whole-genome sequencing consortium reveals novel disease risk factors and increases support for immune dysfunction in FTLD

Cyril Pottier¹ · Yingxue Ren² · Ralph B. Perkerson III¹ · Matt Baker¹ · Gregory D. Jenkins³ · Marka van Blitterswijk¹ · Mariely DeJesus-Hernandez¹ · Jeroen G. J. van Rooij⁴ · Melissa E. Murray¹ · Elizabeth Christopher¹ · Shannon K. McDonnell³ · Zachary Fogarty³ · Anthony Batzler³ · Shulan Tian³ · Cristina T. Vicente¹ · Billie Matchett¹ · Anna M. Karydas⁵ · Ging-Yuek Robin Hsiung⁶ · Harro Seelaar⁴ · Merel O. Mol⁴ · Elizabeth C. Finger⁷ · Caroline Graff^{8,9} · Linn Öijerstedt^{8,9} · Manuela Neumann^{10,11} · Peter Heutink^{10,12} · Matthias Synofzik^{10,12} · Carlo Wilke^{10,12} · Johannes Prudlo^{10,13} · Patrizia Rizzu¹⁰ · Javier Simon-Sanchez^{10,12} · Dieter Edbauer^{14,15} · Sigrun Roeber¹⁶ · Janine Diehl-Schmid¹⁷ · Bret M. Evers¹⁸ · Andrew King^{19,20} · M. Marsel Mesulam²¹ · Sandra Weintraub^{21,22} · Chanziz Goula²¹ · Kevin F. Bieniek^{1,23} · Leonard Batyragali¹ · Geoffrey L. Aberra²⁴

Genome wide association:

DPP6

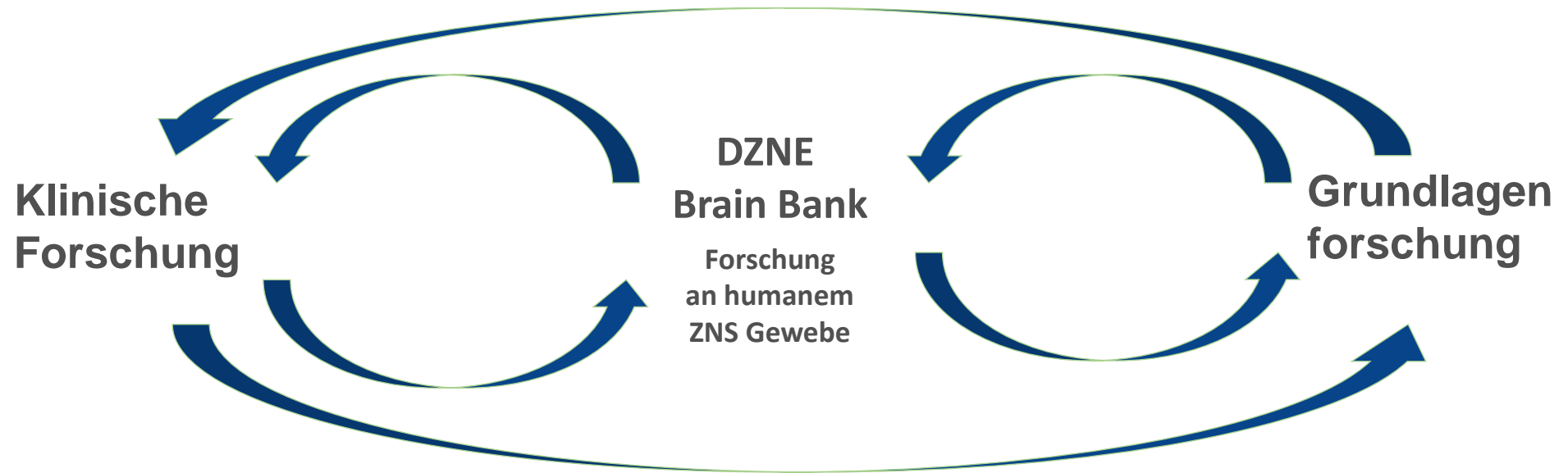
Unc13a -> type B

HLA- DQA2

GRN -> type A

Gene-burden analysis

Enrichment of rare damaging variants in the TBK1 -related innate immune pathway



Acknowledgement

BBHO: Manuela Neumann
Otto Windl

CRP: Annika Spottke
Daniel Hoffmann
& gesamtes Team

BBU Bonn: Thorsten Pietsch
Annett Halle

BBU Dresden: Matthias Meinhard
Rene Günther
(Andreas Hermann)

BBU München: Jochen Herms
Thomas Arzberger

BBU Rostock: Andreas Büttner
Johannes Prudlo

BBU Tübingen: Manuela Neumann
Rudi Beschorner

Alle involvierten Ärzte, MTAs, study nurses etc. an den Standorten !