

## Zur sofortigen Veröffentlichung

### Pressemitteilung

Luxemburg, 12. November 2020

### **Innovativer Ansatz des maschinellen Lernens für zukünftige diagnostische Fortschritte bei der Parkinson-Krankheit**

**Wissenschaftler des Luxembourg Institute of Health (LIH) identifizieren Mitochondrien-Wechselwirkungen als neuartigen Biomarker zur Klassifizierung von Patienten mit Parkinsonerkrankung**

*In einer neuen Studie, die von der Forschergruppe Immunsystembiologie des LIH-Departments für Infektion und Immunität geleitet wurde, verwendeten die Forscher einen speziellen Ansatz der künstlichen Intelligenz, das maschinelle Lernen (engl. „machine learning“), um herauszufinden, wie sich die Wechselwirkungen von Mitochondrien in Nervenzellen von Parkinson-Patienten von denen in Nervenzellen gesunder Probanden unterscheiden. Dadurch werden neue Erkenntnisse über die Entstehung, Diagnose und Behandlung dieser neurodegenerativen Störung gewonnen. Die Ergebnisse wurden in der renommierten Zeitschrift „Nature Partner Journals Systems Biology and Application“ veröffentlicht.*

Die Parkinson-Krankheit (PK) ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung, für die ein Verlust an dopaminergen Nervenzellen in bestimmten Bereichen des Gehirns charakteristisch ist. In den nächsten 20 Jahren wird sich die Patientenzahl weltweit voraussichtlich verdoppeln. Die detaillierten molekularen und zellulären Mechanismen, die seiner Pathogenese zugrunde liegen, sind weiterhin unklar, obwohl neuere Erkenntnisse auf eine Rolle der mitochondrialen Fehlfunktion beim Ausbruch der Krankheit hinweisen. Mitochondrien - kleine zelluläre „Untereinheiten“, die am Zellstoffwechsel und an der zellulären Energiegewinnung beteiligt sind - interagieren ständig und dynamisch miteinander. Auf diese Weise bilden sich ständig verändernde Netzwerke, sogenannte Mitochondrien-Interaktionsnetzwerke (MIN). Die Forscher versuchten daher, den Bezug zwischen den bei PK beobachteten mitochondrialen Beeinträchtigungen und den spezifischen netzwerktopologischen Veränderungen der MIN besser zu verstehen, um die frühzeitige Diagnose und Klassifizierung von PK-Patienten voranzutreiben.

„Da die konventionelle morphologische Analyse mit Schwerpunkt auf einzelnen Mitochondrien bisher keine zufriedenstellenden Einblicke in die Pathogenese der Parkinson-Krankheit geliefert hat, haben wir in unserer Pionierarbeit erstmals die Interaktionsnetzwerke zwischen diesen Organellen untersucht“, erklärt Dr. Feng He, Gruppenleiter der Immune Systems Biology Group am LIH-Department für Infektion und Immunität und hauptverantwortlicher Autor der Veröffentlichung.

Die Wissenschaftler nutzten ihre umfassende Expertise in Netzwerkanalyse und maschinellem Lernen und

analysierten einen 700 Gigabyte großen Datensatz dreidimensionaler mikroskopischer Abbildungen von Mitochondrien aus Dickdarmneuronen, die von PK-Patienten und gesunden Kontrollpersonen mittels Darmbiopsien gesammelt wurden. Zusätzlich wurden die mitochondrialen Interaktionen von dopaminergen Neuronen untersucht, die aus Stammzellen von entweder PK-Patienten oder gesunden Personen gezüchtet wurden. Die Forscher fanden heraus, dass bestimmte Netzwerkstrukturmerkmale innerhalb von MIN bei PK-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen verändert waren. Beispielsweise bildeten Mitochondrien bei PK-Patienten verbundene Subnetze, die im Allgemeinen größer waren als bei gesunden Personen. In Übereinstimmung mit diesem Ergebnis war die Effizienz der Energie- und Informationsübertragung und die Verteilung zwischen den verschiedenen Mitochondrien bei MIN von PK-Patienten signifikant niedriger als bei Kontrollpersonen. Dies deutet darauf hin, dass verzögerte und somit verlängerte mitochondriale Übertragungsprozesse mit dem größeren Durchmesser der MIN in den Nervenzellen von PK-Patienten zusammenhängen. "Diese unterschiedlichen topologischen Muster in MIN können dazu führen, dass Energie und Informationen in den neuronalen Mitochondrien von PK-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen möglicherweise weniger kompetent produziert, geteilt und verteilt werden, was darauf hindeutet, dass sie mit mitochondrialen Schäden, Defiziten und Fragmentierungen verbunden sind, die für neurodegenerative Erkrankungen typisch sind." fügt Dr. He hinzu.

Darüber hinaus stellte das Forscherteam fest, dass diese verschiedenen MIN-Muster in hohem Maße mit den häufig verwendeten klinischen Klassifizierungen für PK-Patienten korrelieren, z.B. dem „Unified Parkinson Disease Rating Scale“ (UPDRS). Durch die Anwendung künstlicher Intelligenz in Form des maschinellen Lernens zur Analyse dieser MIN-Merkmale stellten die Forscher fest, dass die Verwendung einer Kombination dieser Netzwerkmerkmale alleine die genaue Unterscheidung zwischen PK-Patienten und gesunden Kontrollpersonen ermöglichte.

„Unsere Ergebnisse zeigen das Potenzial auf, bestimmte mitochondriale Netzwerkmerkmale als neuartige morphologische Biomarker für die Früherkennung und Klassifizierung von PK-Patienten zu verwenden, um somit zur Entwicklung eines neuen Gesundheitsindex beitragen zu können. Als nächsten Schritt werden wir untersuchen, wie unsere Ergebnisse neue Perspektiven für das Verständnis verschiedener anderer neurodegenerativer Erkrankungen bieten können, die durch mitochondriale Dysregulation gekennzeichnet sind, wie Huntington-Krankheit und Alzheimer, was unsere Arbeit zu einem echten Beispiel für translationale und transversale Forschung macht“, erklärt Prof. Rejko Krüger, Direktor für Transversale und Translationale Medizin am LIH und mitwirkender Autor der Studie.

„Diese Veröffentlichung ist auch ein wichtiger Schritt nach vorne bei der Anwendung fortschrittlicher Techniken des Computer-basierten maschinellen Lernens, um über das tiefe topologische Verständnis der komplexen Netzwerkkinteraktionen zellulärer Organellen zu einer präziseren Einordnung von Patienten und ihren Krankheiten zu gelangen. Großangelegte Datenanalyse und innovative digitale Technologien sind in der Tat ein vorrangiger Bereich für unsere immunologisch ausgerichtete Forschungsabteilung und für das gesamte LIH“, schlussfolgert Prof. Markus Ollert, Direktor der Abteilung für Infektion und Immunität und mitwirkender Autor an der wissenschaftlichen Arbeit.

Die interdisziplinäre Studie stützte sich auf die enge Zusammenarbeit zwischen Klinikern, Neurowissenschaftlern, Netzwerkbiologen, Immunologen, Experten für Big Data und maschinelles Lernen des Luxembourg Institute of Health (LIH), des Luxembourg Centre for Systems Biology (LCSB) und des Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL), insbesondere über den klinischen Neurologen Dr. Nico Diederich, sowie über die Zusammenarbeit mit anderen internationalen Partnern wie dem Instituto de Física Interdisciplinar y Sistemas Complejos IFISC in Palma de Mallorca (Spanien).

Die Ergebnisse wurden am 10. November 2020 in der renommierten internationalen Zeitschrift „Nature Partner Journals Systems Biology and Application“ mit dem vollständigen Titel [“Mitochondria interaction networks show altered topological patterns in Parkinson’s disease“](#) veröffentlicht.

### **Finanzierung und Zusammenarbeit**

*Diese Studie wurde durch Zuschüsse des Luxemburger Nationalen Forschungsfonds (FNR) im Rahmen des CORE-Programms (CORE/14/BM/8231540/GeDES), des bilateralen FNR AFR-RIKEN-Programms (TregBAR) und des PRIDE-Programms (PRIDE/ 11012546/NEXTIMMUNE und PRIDE/10907093/CRITICS ) unterstützt. Die Arbeit von Prof. Krüger am „National Centre of Excellence in Research on Parkinson’s Disease (NCER-PD)“ wird vom FNR PEARL-Programm unterstützt. Die Studie wurde auch teilweise durch die intramurale Finanzierung von LIH und LCSB durch das luxemburgische Ministerium für Hochschulwesen und Forschung (MESR) unterstützt. Die internationale Zusammenarbeit wurde durch die „European Cooperation in Science and Technology (eCOST) Action CA15120 Open-MultiMed“ gefördert. Dieses Projekt wurde vom Europäischen Forschungsrat (ERC) im Rahmen des Forschungs- und Innovationsprogramms „Horizon 2020“ der Europäischen Union (Finanzhilfvereinbarung Nr. 851255) und von der spanischen staatlichen Forschungsagentur durch das „Severo Ochoa und María de Maeztu Programm für Zentren und Einheiten von Exzellenz in Forschung und Entwicklung“ (MDM-2017-0711) finanziert.*

*Die Studie wurde in enger Zusammenarbeit mit nationalen und internationalen Partnern durchgeführt und umfasste das „Department of Infection and Immunity“ (DII) des LIH, die „Transversal Translational Medicine (TTM)“ Abteilung des LIH, das Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL) und das „Luxembourg Centre for Systems Biomedicine (LCSB)“ an der Universität Luxemburg, das „Instituto de Física Interdisciplinar y Sistemas Complejos IFISC“ in Palma de Mallorca (Spanien), das Zentrum für biomedizinische Technologie an der „Universidad Politécnica de Madrid“ (Spanien), die Abteilung für Dermatologie und Allergie mit dem Odense-Forschungszentrum für Anaphylaxie (ORCA) an der Universität von Süddänemark (Dänemark) und das Institut für Medizinische Mikrobiologie am Universitätsklinikum Essen der Universität Duisburg-Essen (Deutschland).*

### **Über das Luxembourg Institute of Health: Research dedicated to life**

*Das Luxembourg Institute of Health ist ein öffentliches Forschungsinstitut an der Spitze der biomedizinischen Wissenschaften. Mit seinem Knowhow in den Schwerpunkten öffentliche Gesundheit, Krebserkrankungen, Infektion und Immunität sowie in der Lagerung und Bearbeitung von biologischen Proben, engagiert sich das Institut durch seiner Forschungsarbeiten für die Gesundheit der Menschen. Am Luxembourg Institute of Health arbeiten mehr als 300 Personen mit dem gemeinsamen Ziel das Wissen über Krankheitsmechanismen voranzutreiben und so neue Diagnoseverfahren, innovative Therapieansätze und effiziente Tools für die personalisierte Medizin zu entwickeln.*

**Wissenschaftlicher Ansprechpartner:**

Dr Feng He  
Group Leader, Immune Systems Biology Group  
Department of Infection and Immunity  
Luxembourg Institute of Health  
E-mail: [feng.he@lih.lu](mailto:feng.he@lih.lu)

**Pressekontakt:**

Arnaud D'Agostini  
Head of Marketing and Communication  
Luxembourg Institute of Health  
Tel: +352 26970-524  
E-mail: [arnaud.dagostini@lih.lu](mailto:arnaud.dagostini@lih.lu)