



I. Kurzbericht

Identification of personalized inflammatory profiles of aging and senescence which are modified specifically by risk factors of dementia modulating the predementia speed of symptomatic progression (PreADAPT)

Teilprojektvorhaben (Partner 1: Prof. Dr. Dr. Alfredo Ramirez): Definition eines altersbedingten SASP-Scores, welcher den kognitiven Abbau moduliert und Identifizierung der zugrundeliegenden genetischen Faktoren

(Englischer Titel: „Definition of an age-related SASP score that modulates cognitive decline, and identification of the underlying genetic factors“)

Zuwendungsempfänger: Uniklinik Köln Kerpener Straße 62 50937 Köln	Förderkennzeichen: 01ED2007A
Vorhabenbezeichnung: JPND-Verbundprojekt: Identifizierung personalisierter Entzündungsprofile des Alterns und ihre Auswirkungen auf die Demenzentwicklung (PreADAPT) – Teilprojekt: Definition eines altersbedingten SASP-Scores, welcher den kognitiven Abbau moduliert und Identifizierung der zugrundeliegenden genetischen Faktoren	
Laufzeit des Vorhabens: 01.05.2020 - 30.04.2024	

Zusammenfassung

Das Alter ist der größte Risikofaktor für Demenz, einschließlich der Alzheimer-Krankheit (AD). Allerdings entwickelt nicht jeder im Alter eine Demenz, was darauf hindeutet, dass altersbedingte Prozesse nicht zwangsläufig zu Demenz führen. Das Verständnis dieser Prozesse kann neue Möglichkeiten zur Verhinderung oder Verzögerung von Demenzerkrankungen bieten.

PreADAPT geht von der Hypothese aus, dass chronische systemische Entzündungen und Neuroinflammation die Hirnalterung beschleunigen und einen künftigen kognitiven Abbau und Demenz vorhersagen können. Um dies zu prüfen, wurden im Rahmen von PreADAPT große epidemiologische und klinische Folgestudien durchgeführt. Während des Förderzeitraums wurden Daten zu verschiedenen Proteinen und epigenetischen Markern generiert und mit bestehenden kognitiven Bewertungen, Genetik, Komorbiditäten und Liquor-Biomarkern, die üblicherweise bei Alzheimer verwendet werden, kombiniert.

Die Ziele von PreADAPT waren:

1. Definition eines Biomarkerprofils, das über Seneszenz und Alterungsprozesse Auskunft gibt.
2. Verknüpfung dieser Profile mit Biomarkern für Alzheimer-Demenz (AD), die aus Liquor, Blut und/oder bildgebenden Verfahren stammen.
3. Bestimmung des Mehrwerts dieser Seneszenz-/Alterungsprofile für die Vorhersage des kognitiven Abbaus bei Demenzpatienten und Risikopatienten.
4. Bestimmung der Kausalität dieser Profile mit Hilfe der Mendelschen Randomisierung.
5. Untersuchung möglicher Veränderungen dieser Profile durch spezifische therapeutische Interventionen in bestehenden Kohorten.

PreADAPT brachte Experten der Fachgebiete Neuroinflammation, Epidemiologie, Genetik, Epigenetik, Neuropsychologie und klinische Forschung zusammen. Diese Zusammenarbeit führte zur Identifizierung von altersabhängigen Profilen, die personalisierte zukünftige Risiken des kognitiven Abbaus und des Fortschreitens der Demenz vorhersagen können.

Zu den wichtigsten Ergebnissen von PreADAPT gehören:

- a. Generierung umfangreicher Proteomikdaten in Liquor und Plasma derselben Personen, zusammen mit genomweiten DNA-Methylierungs- und genetischen Daten in zwei unabhängigen klinischen Längsschnittkohorten.
- b. Entwicklung und Validierung der beiden neuen Liquor-basierten Proteom-Uhren zur Vorhersage der kognitiven Funktion, des kognitiven Verfalls und der Umwandlung in eine Demenz aller Ursachen unter Verwendung der Proteomdaten im Liquor.
- c. Korrelation dieser neuen Proteinuhren mit bekannten epigenetischen Uhren unter Verwendung verfügbarer genomweiter DNA-Methylierungsdaten.
- d. Durchführung einer genomweiten Assoziationsstudie zu ausgewählten Proteinen aus den Proteinuhren, die zuvor als AD-Biomarker vorgeschlagen wurden, um die molekularen Grundlagen zu identifizieren, die möglicherweise in der Kausalkaskade der AD liegen, mit einem Forschungsschwerpunkt auf YKL-40.
- e. Berichterstattung über den Gehalt an Matrix-Metalloproteinase-10 (MMP-10) im Liquor als unabhängiger Biomarker, der auf eine biologische Altersbeschleunigung beim Fortschreiten von AD hinweist.
- f. Identifizierung eines Seneszenzmarkers aus unserer Proteomanalyse im Blut, der zur Stratifizierung einer Interventionskohorte beiträgt.
- g. Identifizierung einer kognitiver Alterungsuhr, die personalisierte Informationen über das Demenzrisiko und die Reaktion auf Interventionen liefert. Diese Erkenntnisse ebnen den Weg für eine personalisierte Medizin, bei der das biologische Alter ein quantifizierbarer Risikofaktor ist.



Inhaltsverzeichnis

II.	Eingehende Darstellung	4
1.1	Aufgabenstellung.....	4
1.2	Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde	4
1.3	Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde.....	4
1.4	Planung und Ablauf des Vorhabens	6
1.5	Zusammenarbeit mit anderen Stellen.....	7
2.1	Erzielte Ergebnisse.....	7
2.2	Voraussichtlicher Nutzen, insbesondere die Verwertbarkeit des Ergebnisses und der Erfahrung ...	16
2.3	Während der Durchführung des Vorhabens bekannt gewordene Fortschritte auf diesem Gebiet bei anderen Stellen	17
2.4	Erfolgte oder geplante Veröffentlichung des Ergebnisses	18

II. Eingehende Darstellung

1.1 Aufgabenstellung

Die Aufgaben der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Uniklinik Köln (Partner 1) bestanden zum einen in der Leitung und wissenschaftlichen Koordination des PreADAPT Konsortiums. Zum anderen konnte Partner 1 dazu beitragen, ein Biomarkerprofil zu definieren, das auf Seneszenz hinweist, indem er die Korrelation zwischen mehreren Entzündungsmarkern und dem Alterungsprozess untersuchte. Partner 1 verglich diese Profile mit bekannten biologischen Altersmarkern, wie etwa der Methylierungsuhr. Darüber hinaus untersuchte Partner 1 die Auswirkungen spezifischer therapeutischer Interventionen auf die Seneszenzlevels als modifizierbaren Faktor, wobei bestehende Interventionskohorten genutzt wurden.

1.2 Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde

Das Projektvorhaben wurde als Verbundprojekt durch folgende Partner durchgeführt:

- **Partner 1 (Koordinator): Alfredo Ramirez, Uniklinik Köln, Deutschland**
- Partner 2: Agustin Ruiz, Fundació ACE Institut Catalá de Neurosciences Aplicades, Spanien
- Partner 3: Michael T. Heneka, Universitätsklinikum Bonn, Deutschland
- Partner 4: Natalie Marchant, University College London, Vereinigtes Königreich
- Partner 5: Jean-Charles Lambert, Institut Pasteur de Lille, Frankreich
- Partner 6: Ruth Frikke-Schmidt, Rigshospitalet Copenhagen, Dänemark
- Partner 7: Reinhard Schneider, University of Luxembourg, Luxemburg

1.3 Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde

Arbeitspaket 1

Das Altern ist ein komplexer Prozess, der biologische Veränderungen, chronischen zellulären Stress und sterile Gewebeentzündungen mit sich bringt. Obwohl das Alter der größte Risikofaktor für Demenz ist, entwickeln nicht alle Menschen altersbedingt eine Demenz. Kognitive Verläufe im Alter variieren individuell. Um gezielte Interventionen für Risikogruppen zu entwickeln, müssen wir die Ursachen dieser Variabilität verstehen. Personalisierte Biomarker-Profile, die den individuellen kognitiven Abbau widerspiegeln, könnten unsere Fähigkeit zur rechtzeitigen und gezielten Prävention und Verzögerung von Demenz erheblich verbessern.

Um diese Ziele zu erreichen, ist ein gut koordiniertes Konsortium erforderlich, das die wissenschaftliche Organisation des Projekts sowie die Überwachung ethischer, rechtlicher und transnationaler Fragen, insbesondere im Hinblick auf den Austausch von Bioproben, gewährleistet. Eine effektive Koordination ist auch notwendig, um standardisierte Vereinbarungen zwischen den Partnern für den Daten- und Probentransfer zu treffen und sicherzustellen, dass die informierte Einwilligung den Richtlinien der Europäischen Kommission entspricht. Darüber hinaus muss die Beteiligung von Patienten und der Öffentlichkeit aktiv gefördert werden. Einer der Stärken von PREADAPT ist die Einbeziehung von Fachärzten auf dem Gebiet der Neurodegeneration, die eng mit Patienten und Patientenorganisationen wie dem European Alzheimer's Disease Consortia (EADC) zusammenarbeiten.

Arbeitspaket 3

Die PREADAPT-Studie stellt die Hypothese auf, dass eine Gruppe von durch Seneszenz sezernierten Proteinen, genannt SASP, den Basistrend des Seneszenzprozesses im alternden Gehirn anzeigen und damit potenziell den kognitiven Abbau und die Demenz vorhersagen kann. Die SASP-Werte und deren Veränderungen im Alter werden durch verschiedene genetische und umweltbedingte Faktoren beeinflusst. Zur Überprüfung dieser Hypothese wird PREADAPT ein Biomarkerprofil entwickeln, das über SASP berichtet, indem es Korrelationen zwischen verschiedenen Entzündungsmarkern und dem Alterungsprozess untersucht. Dieses Profil wird mit etablierten biologischen Altersmarkern wie der Methylierungsuhr abgeglichen. Zusätzlich werden die SASP-Profile mit Alzheimer-Biomarkern (AD), die aus Liquorflüssigkeit (CSF), Blut und/oder Bildgebungsdaten gewonnen wurden, in Verbindung gebracht.

Die Studie wird außerdem die Beziehung zwischen SASP, Amyloid und Tau untersuchen, um SASP in die Abfolge von Ereignissen zu integrieren, die zur Alzheimer-Krankheit führen. Entzündungsmarker aus gepaarten Blut- und Liquorproben werden analysiert, um Scores zu erstellen, die das SASP-Profil jedes Teilnehmers basierend auf den Messwerten aus Blut und Liquor repräsentieren. Verschiedene statistische Methoden, darunter Partial Least Squares (PLS) und Techniken der penalisierten Regression (z. B. Elastic Net/Lasso), werden verwendet, um eine gewichtete Kombination der Entzündungsmarker zu generieren, die das chronologische Alter der Teilnehmer am besten vorhersagt.

Jede Methode wird separat auf CSF- und Blutmarker angewendet, um die Korrelation zwischen den SASP-Profilen und das relative Gewicht der einzelnen Marker in den verschiedenen Körperflüssigkeiten zu vergleichen. Darüber hinaus werden Marker aus Blut und Liquor in einem einzigen Modell gemeinsam analysiert, um die Korrelationen und Gewichtungen mit den Ergebnissen der separaten Analysen zu vergleichen. Ein Bootstrapping-Ansatz wird verwendet, um die statistische Signifikanz der Unterschiede zwischen diesen Parametern zu bewerten.

Zunächst werden die SASP-Scores anhand von Proben der DELCODE-, DCN- und Fundació ACE-Kohorten (Trainingsdatensatz) erstellt. Die Anwendbarkeit dieser Scores wird anschließend in anderen PREADAPT-Kohorten validiert. Darüber hinaus wird AP3 diese SASP-Scores mit anderen biologischen Altersmaßen (z. B. Methylierungsuhr) hinsichtlich ihrer Korrelation mit etablierten AD-Biomarkern wie den Gesamtauwerten im Liquor vergleichen.

Arbeitspaket 6

Aus einer translationalen Perspektive gehen wir davon aus, dass ein personalisiertes SASP-Risikoprofil auf spezifische Interventionen und andere Elemente des kombinierten Risikoprofils (d.h. abhängig von Genetik, Alter, Komorbiditäten und AD-Biomarkern) reagiert. Mit bestehenden Interventionskohorten werden wir die Auswirkungen spezifischer therapeutischer Interventionen auf die SASP-Spiegel als modifizierbaren Faktor untersuchen. Dies wird den Weg für prospektive Interventionsstudien ebnet, die speziell für Probanden mit hohem SASP gedacht sind. Folglich werden wir bestehende Interventionskohorten mit Biomaterialien, die vor und nach der Intervention gesammelt wurden, nutzen, um die Auswirkungen spezifischer Interventionsprotokolle auf ausgewählte Patienten mit einem Risiko für Demenz zu analysieren. Wir werden die Beziehung zwischen der Reaktivität auf Interventionen und dem Grad der Modifikation von SASP untersuchen. Darüber hinaus wird AP6 das kombinierte Risikoprofil mit den verfügbaren Informationen aus den Interventionen erstellen, um die Assoziation zwischen diesem kombinierten Profil und verschiedenen Ergebnissen zu analysieren.

Die folgenden klinischen Studienproben werden analysiert: (1) die Multidomain Alzheimer Preventive Trial (MAPT, PI: B. Vellas), eine französische multizentrische, dreijährige, multidimensionale Lebensstil- und Omega-3-Supplement-Studie bei Teilnehmern mit subjektivem kognitivem Rückgang (SCD), wobei die Kognition als primärer Endpunkt dient; (2) die CBTlate-Studie (PI: F. Jessen), eine deutsche multizentrische 8-wöchige Studie mit einer 6-monatigen Nachuntersuchung zur kognitiven Verhaltenstherapie bei Depressionen im Alter (LLD), wobei die Kognition als sekundärer Endpunkt dient; und (3) das Alzheimer Management By Albumin Replacement (AMBAR) (PIs: M. Boada, A. Paez, Fundació ACE), eine 12-monatige

multizentrische IIb/III-RCT bei Patienten mit leichter bis moderater AD, die sich auf Plasmapherese mit und ohne Immunglobulin-Ersatz konzentriert, wobei die Kognition als primäres Ergebnis dient. Der Zugang zu allen Proben ist durch die PIs garantiert, die entweder PIs oder Mitarbeiter dieses Vorschlags sind. MAPT und LLD (CBTlate) sind Risikofaktoren für kognitiven Rückgang. Alle Studien wenden nicht-pharmakologische Interventionen an. Gemeinsame Assoziationen von SASP-Profilen mit kognitiven Ergebnissen werden über die Studien hinweg identifiziert und auch bei leichter bis moderater AD in der AMBAR-Studie getestet.

1.4 Planung und Ablauf des Vorhabens

Arbeitspaket 1

Die Partner 1 und Partner 2 koordinierten den gesamten Prozess zur Unterzeichnung eines Konsortialvertrags. Ursprünglich sollte die Konsortialvereinbarung den Datentransfer und die Datenspeicherung innerhalb des Konsortiums regeln, doch die EU-Datenschutzvorschriften behinderten dieses Kapitel der Konsortialvereinbarung. Um weitere Verzögerungen im Unterzeichnungsprozess zu vermeiden, einigten sich die PreADAPT-Partner darauf, diesen Abschnitt aus dem Consortium Agreement herauszunehmen.

Persönliche Projekttreffen waren während der Durchführung von PreADAPT aufgrund der COVID-19-Pandemie eine Herausforderung. Daher wurden alle Sitzungen online abgehalten, um eine weitere Ausbreitung der Infektion zu vermeiden. Trotz der reinen Online-Sitzungen konnten Partner 1 und Partner 2 durch die Einrichtung regelmäßiger Online-Sitzungen, zu denen alle Partner von PreADAPT eingeladen wurden, einen guten Kooperations- und Teamgeist innerhalb des Konsortiums schaffen.

Alle vier Wochen fanden regelmäßige Online-Treffen statt. Bei diesen Treffen wurde jede Arbeitsgruppe eingeladen, neue Ergebnisse und Probleme vorzustellen, die sich aus den verschiedenen Aufgaben der Arbeitsgruppen ergaben. Dies ermöglichte es dem Konsortium, Ergebnisse und Probleme zu diskutieren und Strategien zu deren gemeinsamer Bewältigung festzulegen. Regelmäßige Online-Diskussionen halfen den am Projekt beteiligten Studenten, Gedanken auszutauschen und wissenschaftliche Ergebnisse mit den PreADAPT PIs zu diskutieren.

Arbeitspaket 3

Zur Festlegung der besten Analysestrategie zur Ableitung des SASP-Scores anhand der verfügbaren DELCODE-Daten, verwendeten Partner 1, Partner 2 und Partner 5 diese Proteine, um eine Untergruppe von Proteinen auszuwählen, die das chronologische Alter mit Hilfe eines multivariaten LASSO-Regressionsmodells am besten vorhersagen. Die beteiligten Projektpartner suchten auch die Korrelation aller Proteine mit bekannten epigenetischen Uhren, die in DELCODE verfügbar sind. Sie stellten fest, dass nur eine Teilmenge der 17 Proteine mit dem Alter korrelierte, was folglich in einem potenziellen SASP-Score weiterverfolgt wurde.

Im Weiteren war das Ziel die Ableitung von Scores, die die SASP-Signatur jedes Teilnehmers auf der Grundlage von Blutmessungen darstellen. Während dieser Aufgabe erhielten wir ein zusätzliches Budget für Proteomik mit oLink und Epigenetik. Wir haben die Ableitung eines Scores unter Verwendung aller Proteine aus dem oLink-Panel, die im Liquor exprimiert werden, erweitert und so einen Brain Protein Age (BPA)-Score unter Verwendung von 1.063 Proteinen, die die Qualitätskontrolle im Liquor bestanden haben, abgeleitet. Das Modell wurde an nicht dementen Personen mit nicht-pathologischen Alzheimer-Biomarkern im Liquor aus der DELCODE-Kohorte entwickelt (Trainingsdatensatz, N=199).

Unter Verwendung der genetischen Daten, die in allen Proben verfügbar sind und in die Liquor-Analyse einbezogen wurden, führten Partner 1, 2, 5 und 6 GWAS durch, beginnend mit der Sechs-Protein-Untergruppe, für die PreADAPT Daten in mehr als 3.000 Proben generierte. Somit verfügen wir über eine ausreichende statistische Leistung, um neue genetische Signale zu identifizieren, die die Liquorspiegel dieser Proteine modulieren.



Die Partner 1, 2 und 3 erstellten mehrere bekannte epigenetische Uhren unter Verwendung der verfügbaren genomweiten DNA-Methylierungsdaten in DELCODE und Fundació ACE. Diese epigenetischen Uhren wurden verwendet, um die Altersbeschleunigung zu berechnen, d. h. den Abstand zwischen dem chronologischen Alter und dem vorhergesagten biologischen Alter. Die Maße der Altersbeschleunigung wurden verwendet, um nach einer Korrelation zwischen altersbezogenen Proteinen und epigenetischen Uhren zu suchen.

In einem weiteren Schritt identifizierten Partner 1, 2 und 5 mehrere neue genetische Signale, die den Gehalt von YKL-40 und sTREM2 im Liquor modulieren. Da die Liquordaten zu diesen beiden Proteinen noch erstellt werden, erwarten wir weitere neue Signale, sobald die neuen Daten zu diesen Proteinen für GWAS verfügbar sind.

Arbeitspaket 6

Die Partner 1 und 3 wählten Personen aus der Interventionsstudie CBTlate und der MAPT-Studie aus, da beide Interventionen nicht-pharmakologisch sind und positive Ergebnisse in diesen Kohorten direkt in zukünftige Interventionen einfließen können. Da wir über ein zusätzliches Budget für oLink-Proteomik verfügten, beschlossen wir, dieses Panel in beiden Interventionsstudien vor und nach der Intervention zu quantifizieren. Leider war die Übertragung zwischen Liquor und Blut schlecht, was Zweifel an der Nutzbarkeit des aus dem Liquor gewonnenen Gehirnprotein-Scores im Blut aufkommen ließ. Die Partner 1 und 3 untersuchten daher die bekannten SASP-Proteine, die im oLink-Panel enthalten sind, und ihre Veränderungen nach der Intervention.

1.5 Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Für die Analyse und Erstellung von SASP-Profilen arbeiteten wir eng mit Prof. Agustin Ruiz (Partner 2) und Prof. Jean-Charles Lambert (Partner 5) zusammen. Für die Umsetzung und Integration der SASP-Profile mit kognitiven Verlaufsdaten erfolgte eine enge Zusammenarbeit mit Prof. Michael Wagner und Prof. Michael Heneka (Partner 3) sowie Prof. Natalie Marchant (Partner 4). Darüber hinaus kooperierten wir mit Prof. Frank Jessen und Prof. Anja Schneider, um die SASP-Profile in den Interventionskohorten, die PREADAPT zur Verfügung stehen, zu untersuchen.

2. Eingehende Darstellung

2.1 Erzielte Ergebnisse

Arbeitspaket 1

Partner 1 setzte in seiner Rolle als Koordinator die regelmäßigen monatlichen Online-Treffen fort, die jedoch auf den Rest des Konsortiums ausgeweitet wurden, um einen regelmäßigen Austausch von Forschungsergebnissen zu ermöglichen. Partner 1 koordinierte die Treffen. Darüber hinaus unterstützte Partner 1 Partner 7 dabei, Zugang zu den Daten der DELCODE-Studie zu erhalten, die für die in AP7 vorgeschlagene Analyse benötigt wurden. Außerdem arbeiten wir daran, Zugang zu den Daten der Fundacio ACE zu erhalten. Somit wird Partner 7 in der Lage sein, die vorgeschlagene Analyse in AP7 durchzuführen. Darüber hinaus koordinierte AP1 den Versand von Plasmaproben von 1000 Personen an oLink. Diese Proben wurden zur Erstellung des Panels mit 3000 Proteinen und zur Vervollständigung der in Liquor erhaltenen Ergebnisse verwendet.

Arbeitspaket 3

Im Jahr 2023 konzentrierte sich AP3 auf die Arbeit mit den Daten aus dem oLink-Panel Explore 3072 im Liquor. Unter Verwendung dieser Proteomdaten verfolgten wir zwei verschiedene Ansätze, um nach einem Profil von Proteinen im Liquor zu suchen, das mit dem Alterungsprozess korreliert und das Fortschreiten der Demenz vorhersagt.

Im ersten Ansatz verwendeten wir 1063 oLink-Proteine, die die Liquor-Qualitätskontrolle bestanden. Partner 1 verwendete diese Proteine, um eine Untergruppe von Proteinen auszuwählen, die das chronologische Alter mit Hilfe eines multivariaten LASSO-Regressionsmodells am stärksten vorhersagten. Das Modell wurde bei nicht dementen Personen mit nicht-pathologischen Alzheimer-Biomarkern im Liquor aus der DELCODE-Kohorte (Trainingsdatensatz, N=199) entwickelt. Auf der Grundlage des Modells wurde ein gewichteter Summenscore dieser Proteine erstellt, um interindividuelle Unterschiede in der altersbedingten Liquor-Protein-Expression zu quantifizieren; dieser Score wurde BrainProteinClock (BPClock) genannt. Der BPClock enthält 118 Proteine. Der BPClock wurde dann mit AP4 geteilt, um die Analyse unter Verwendung eines altersabhängigen kognitiven Ergebnismaßes fortzusetzen, das in den Kohorten DELCODE und FACE, in denen das oLink-Panel im Liquor verfügbar war, harmonisiert wurde (siehe weitere Ergebnisse in AP4-Aktivitäten).

In einem alternativen Ansatz verwendete Partner 1 genomweite Methylierungsdaten in genomischer DNA, die aus Blutproben der DELCODE- und FACE-Kohorten isoliert wurde. Die Methylierungsdaten wurden mit Hilfe des Infinium Methylation EPIC BeadChip (Illumina Inc, San Diego, CA, USA) Arrays erzeugt. Die Methylierung wurde mit Hilfe einer vom Partner 1 erstellten Pipeline für die Analyse vorbereitet¹. Nach der Datennormalisierung der epigenetischen Signale verwendeten wir das R-Paket dnaMethyAge (<https://github.com/yiluyucheng/dnaMethyAge>), um epigenetische Uhren auf der Grundlage der Hauptkomponentenmethode zu berechnen² (<https://doi.org/10.1038/s43587-022-00248-2>).

Hauptkomponenten-Scores werden auf der Grundlage der Rotationsmatrix anstelle von Beta-Werten für jedes CpG berechnet und das biologische Alter wird anhand dieser PC berechnet. Die folgenden Uhren wurden für die weitere Analyse erstellt: DNAmAge ('HorvathAge', eine gewebeübergreifende epigenetische Uhr auf der Grundlage von 353 CpG-Stellen, beschrieben von Horvath et al.³), DNAmAgeHannum ('HannumAge', eine epigenetische Uhr auf der Grundlage von 71 CpGs in Leukozyten, beschrieben von Hannum et al.⁴), DNAmPhenoAge ('PhenoAge', ein Prädiktor für die Lebenserwartung und ein phänotypisches Maß für das Mortalitätsrisiko auf der Grundlage von 513 CpGs, beschrieben von Levine et al.⁵), DNAmGrimAge („GrimAge“, ein zusammengesetzter Biomarker zur Vorhersage der Lebenserwartung, der auf 1030 CpGs basiert, einschließlich DNAm-basierter Surrogate von sieben mit Morbidität oder Mortalität assoziierten Plasmaproteinen, Raucherpackjahren, chronologischem Alter und Geschlecht, beschrieben von Lu et al.⁶). Diese epigenetischen Uhren wurden verwendet, um die Altersbeschleunigung zu berechnen, d. h. den Abstand zwischen dem chronologischen Alter und dem vorhergesagten biologischen Alter.

Die Altersbeschleunigung wurde für jede Uhr durch Regression des chronologischen Alters gegen PCClocks berechnet. Die Residuen dieser linearen Anpassungen werden als Altersbeschleunigung betrachtet. Bei Personen mit einer Altersbeschleunigung über 0 ist ihr epigenetisches Alter höher als ihr chronologisches Alter, sie sind also „biologisch“ älter. Bei Individuen mit einer Altersbeschleunigung unter 0 ist das Gegenteil der Fall.

Neben diesem Ansatz hat Partner 1 auch den Dunedin Peace of Age (PoA)⁷ gemessen. In der Dunedin-Studie wurden Teilnehmer, die im selben Jahr geboren wurden, 23 Jahre lang beobachtet und 19 Biomarker im Blut gemessen, die die Integrität der Organsysteme anzeigen. Auf der Grundlage dieser Biomarker entwickelten sie eine Metrik zur Messung der Ruhe im Alter. Da epigenetische Uhren weit verbreitet sind, entwickelten die Autoren einen Algorithmus zur Schätzung der Altersruhe auf der Grundlage epigenetischer Daten. So kann man sie allein auf der Grundlage epigenetischer Daten berechnen.

Unter Verwendung dieser Daten beobachteten wir eine positive Korrelation zwischen den Schätzungen der Beschleunigung und dem Alterstempo in beiden Kohorten (Abbildung 1). Diese Korrelation war in gewisser Weise zu erwarten, da die epigenetische Altersbeschleunigung und das Alterstempo mit der Sterblichkeit und altersbedingten Krankheiten in Verbindung gebracht wurden⁸.

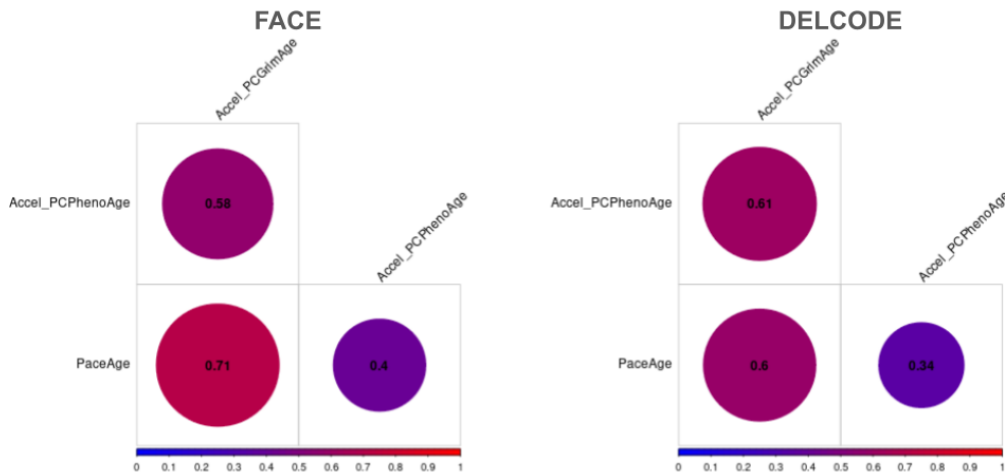


Abbildung 1. Korrelation der verschiedenen Beschleunigungstakte für FACE- und DELCODE-Datensätze.

Interessanterweise wurde ein signifikanter Unterschied in der Altersbeschleunigung mit der PhenoAge-Uhr und der Pace-of-Age-Uhr ($p < 0,05$) entlang verschiedener klinischer kognitiver Entitäten festgestellt, einschließlich gesunder Kontrollen, subjektivem kognitivem Verfall (SCD), leichter kognitiver Beeinträchtigung (MCI) und AD-Demenz (Abbildung 2).

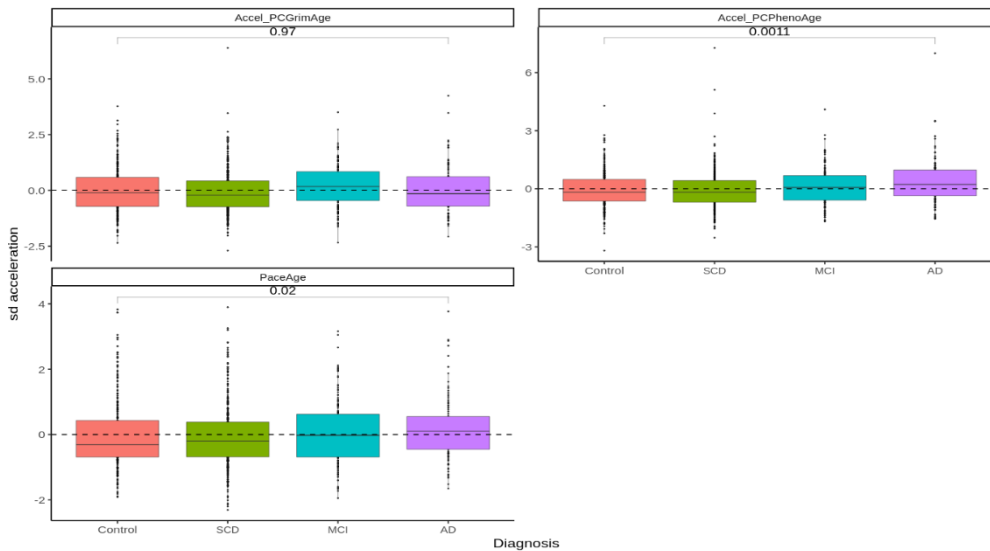


Abbildung 2. Altersbeschleunigungs-Boxplots, stratifiziert nach Diagnose auf der Grundlage der z-Werte. Die p-Werte des t-Tests zwischen Kontrolle und AD werden oben angezeigt. SCD: Subjektiver kognitiver Verfall; MCI: Leichte kognitive Beeinträchtigung; AD: Alzheimer-Krankheit.

Wir beobachteten auch, dass die mit der GrimAge-Uhr und dem Pace-of-Age quantifizierte Altersbeschleunigung mit einem erhöhten Risiko für das Fortschreiten von MCI zu Alzheimer-Demenz verbunden ist, selbst nach Korrektur für Geschlecht und chronologisches Alter (Abbildung 3). Darüber hinaus stellten wir fest, dass Personen, die biologisch langsam altern, weniger schnell an Demenz erkranken, wenn wir nach Tertilen stratifizieren (Abbildung 3).

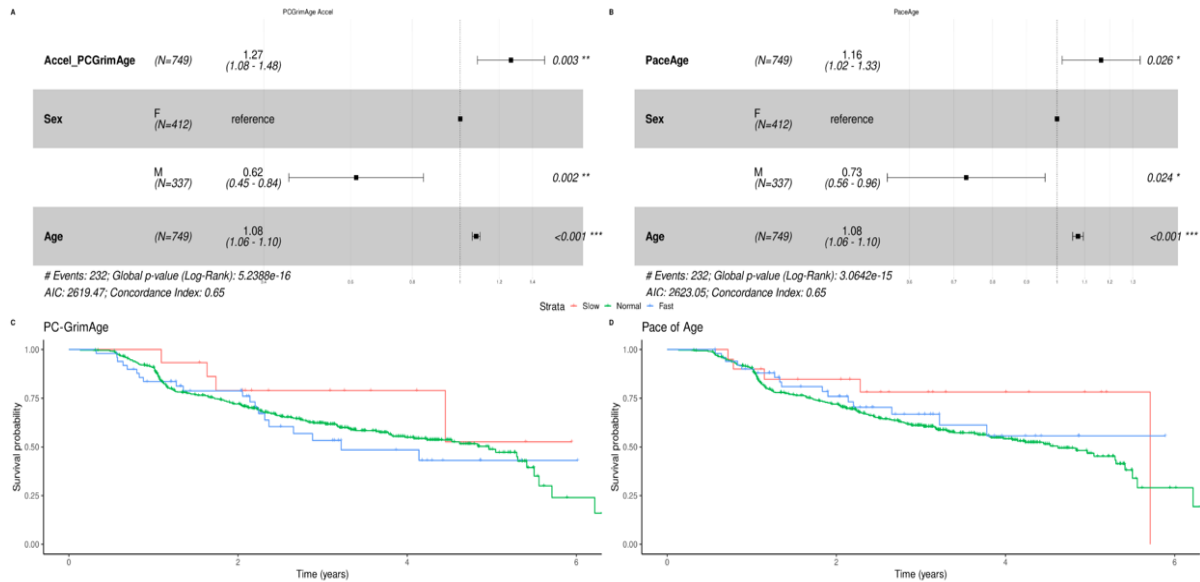


Abbildung 3. COX-Analyse des FACE-Datensatzes. A) mit PCGrim Altersbeschleunigungswerten B) Pace of Age. Die Kaplan-Meier-Kurven für AD-Fälle mit langsamer, normaler und schneller Alterung, unter Verwendung von: C) PCGrim Altersbeschleunigung; D) Pace of Age Tertile.

Da die epigenetischen Uhren unter Verwendung von aus Blut extrahierter DNA erstellt werden, wollten wir untersuchen, ob die Assoziation der Altersbeschleunigung mit dem Fortschreiten der Demenz mit einem Proteinmuster im Liquor korrelieren könnte. Wir analysierten daher die Proteine aus dem oLink-Panel und ihre Beziehung zur Altersbeschleunigung. Nach Korrektur nach Alter und Geschlecht wählten wir Proteine mit bereinigten p-Werten unter 0,05 in beiden Kohorten aus.

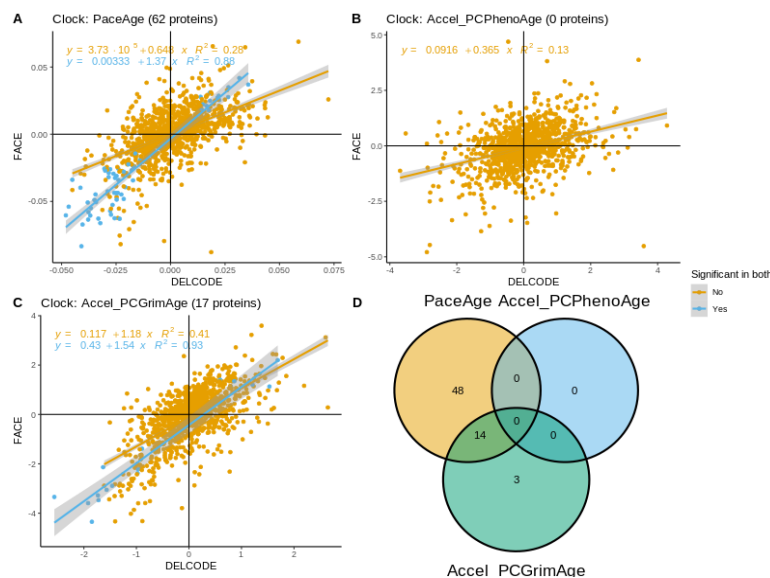


Abbildung 4. Die Koeffizienten der Assoziation mit der Altersbeschleunigung jeder Uhr in den Kohorten Fundacio ACE (FACE) und DELCODE für A) Pace of Age, B) Acceleration of PCPhenoAge, und C) Acceleration in GrimAge. Blaue Punkte sind Proteine, die signifikant assoziiert sind (adj. p-Wert < 0,05) für beide Kohorten DELCODE und FACE, die Gesamtzahl steht in Klammern. D) Venn-Diagramm der gemeinsamen Proteine, die signifikant mit jeder Uhr assoziiert sind.

Abbildung 4 zeigt die Gruppe von Proteinen, die entweder in einer Kohorte oder in beiden Kohorten für jede der epigenetischen Uhren mit der Altersbeschleunigung korreliert. Die Koeffizienten für Proteine mit signifikanter Assoziation in beiden Kohorten weisen eine starke Korrelation für die Pace-of-Age- und GrimAge-Beschleunigung auf, während die PhenoAge-Beschleunigung in beiden Kohorten keine Signifikanz für Proteine aufweist (Tabelle 1). Diese Ergebnisse werden derzeit in einem Manuskript zusammengefasst.

	Coefficients		Adjusted p-value	
	FACE	DELCODE	FACE	DELCODE
DDR1_Neurology	-0.066	-0.032	0.000	0.030
EFNA1_Neurology	-0.055	-0.037	0.000	0.002
ERBB3_Inflammation	-0.061	-0.037	0.001	0.038
ERBB4_Oncology	-0.063	-0.038	0.000	0.003
GGH_Cardiometabolic	-0.044	-0.025	0.000	0.045
GPC1_Oncology	-0.026	-0.024	0.000	0.001
GRIK2_Neurology_II	-0.039	-0.021	0.000	0.004
IGSF3_Oncology	-0.067	-0.040	0.000	0.002
LRIG1_Oncology	-0.045	-0.023	0.000	0.003
MMP1_Inflammation	0.022	0.015	0.000	0.002
NHLRC3_Inflammation_II	-0.060	-0.027	0.000	0.031
SEMA7A_Cardiometabolic	-0.083	-0.041	0.000	0.003
SNX9_Cardiometabolic	0.042	0.032	0.022	0.020
TFF2_Inflammation	0.018	0.017	0.002	0.002

Tabelle 1. Signifikant assoziierte Proteine mit Pace of Age und PCGrim Age-Beschleunigung.

Zu einem anderen Thema leitet Partner 1 in AP3 die genomweite Assoziationsstudie (GWAS) unter Verwendung der sechs Proteine, die im Liquor mit dem Alter assoziiert sind, d. h. sTREM2, YKL40, MIF, sAXL, sTyro3 und C3. Wir begannen mit YKL-40, einem astrozytären Protein, das mit Alzheimer in Verbindung gebracht wurde⁹. Bei früheren GWAS wurde ein starkes Signal für das Gen CHI3L1 identifiziert, das für das Chitinase-3-ähnliche Protein 1 (CHI3L1) kodiert, das auch als YKL-40 bekannt ist und ein sekretiertes Glykoprotein von etwa 40 kDa ist^{10,11}. Interessanterweise haben einige Studien auch gezeigt, dass die Konzentration von YKL-40 im Liquor mit dem Alter ansteigt und möglicherweise mit dem Alterungsprozess zusammenhängt⁹. Leider ist die genaue Rolle von Liquor-YKL-40 im Alterungsprozess noch nicht vollständig geklärt. Um die molekularen Grundlagen für die Assoziation von YKL-40 mit dem Alter zu entschlüsseln, haben wir versucht, die Stichprobengröße zu erhöhen und die bisher größte GWAS zu YKL-40 mit verschiedenen Modellen durchzuführen, die das Alter als Kovariate einschließen oder ausschließen. Auf diese Weise können wir zusätzliche Signale identifizieren, die möglicherweise auch durch das Alter moduliert werden. Als Nächstes haben wir versucht eine Mediationsanalyse durchzuführen, um die Rolle des Alters bei den identifizierten Signalen zu untersuchen. In unserer GWAS verwendeten wir zuvor veröffentlichte Daten aus der ADNI-Kohorte, der EMIF-AD-Kohorte (Multikohortenstudie)⁸, der DELCODE-Studie (Deutschland), der FACE-Kohorte (Spanien), der Amber-Studie (Interventionsstudie, Spanien) und der Kohorte des Alzheimer-Zentrums Amsterdam. Darüber hinaus haben wir eine Kohorte aus Finnland und Frankreich (Baltazar-Studie) hinzugefügt. Tabelle 2 zeigt die demografischen Daten der bisher in die Analyse einbezogenen Stichproben. GWAS wurden in jeder Kohorte separat durchgeführt und die Ergebnisse dann in einer Meta-Analyse kombiniert.

	DELCODE	ADNI	ACE	AMSTERDAM	AMBAR	EMIF-AD	FINNLAND	BALTASAR
N (total)	426	133	545	436	264	677	137	344
Female	199	48	292	256	256	354	NA	188
Male	226	85	253	180	180	323	NA	156
Age	71.2	74.8	71.86	65.6	65.6	69.4	70.12	77.28
SCD	54	16	6	178	264	154	127	215
MCI	190	69	45	135	0	401	2	129
AD	97	48	493	82	0	122	8	0
CONTROLS	84	0	1	41	0	0	0	0

Tabelle 2. Demografische Daten.

Wie erwartet, beobachteten wir ein genomweit signifikantes Signal auf Chromosom 1 an dem Locus, der das Gen *CHI3L1* enthält. Neben diesem Signal identifizierten wir weitere genomweit signifikante Signale. Eines auf Chromosom 3 an dem Locus, der das Gen *GMNC* (Geminin Coiled-Coil Domain Containing) enthält, und das andere auf Chromosom 7 an dem Locus, der das Gen *TMEM106B* (Transmembranprotein 106B) enthält. Darüber hinaus wurden weitere Signale mit suggestiver Signifikanz (p -Wert $<10^{-5}$) identifiziert. Für *GMNC* zeigten frühere Untersuchungen eine Assoziation dieses Locus mit den Liquorwerten von phosphoryliertem Tau (pTau), einem Hauptmerkmal der AD-Pathologie (Abbildung 5A)¹⁰.

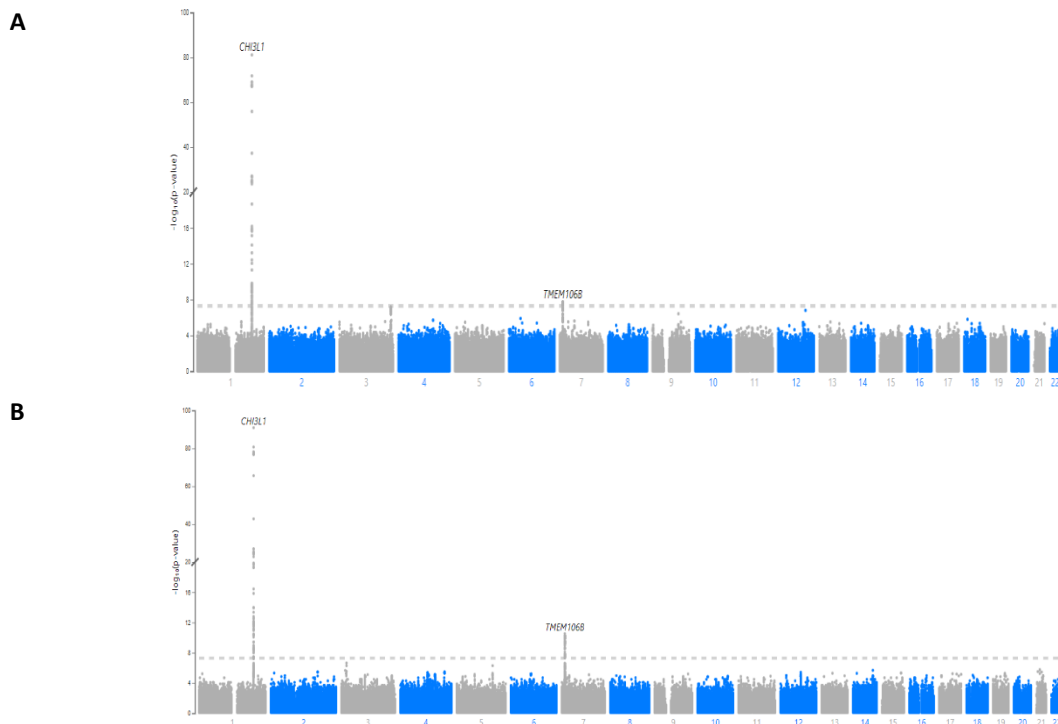


Abbildung 5. GWAS zu den Liquorwerten von YKL-40. A. GWAS ohne pTau als Kovariate zeigt das genomweit signifikante Signal auf Chromosom 3, *GMNC*-Locus. B. GWAS mit pTau als Kovariate. Das Signal auf Chromosom 3 ist verschwunden.

Für TMEM106B wurden in früheren GWAS-Studien Signale im TMEM106B-Lokus identifiziert, die mit der Anfälligkeit für AD und FTD in Verbindung stehen. Es wurde auch festgestellt, dass dieser Locus die Liquorspiegel des Neurofilament-Light-Proteins (NfL) moduliert, eines Biomarkers, der mit der AD-Pathologie in Verbindung gebracht wird¹¹. Daher wollten wir diese potenziellen genetischen Überschneidungen, die die gemeinsame Biologie neuropathologischer Prozesse unterstreichen könnten, näher untersuchen. Dazu haben wir zunächst geprüft, ob es eine Korrelation zwischen pTau und YKL-40 auf Proteinebene im Liquor gibt. Zu unserer Überraschung konnten wir eine starke Korrelation zwischen beiden Proteinen im Liquor feststellen. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass das in YKL-40 gefundene Signal möglicherweise von pTau angetrieben wird und eine „Kontamination“ mit der Biologie von pTau widerspiegelt, die ebenfalls erhöht ist, wenn YKL-40 erhöht ist (Abbildung 6).

Folglich beschlossen wir, eine GWAS unter Verwendung von pTau als Kovariate in jeder der Kohorten durchzuführen, was ergab, dass das Signal auf GMNC höchstwahrscheinlich von pTau und nicht von YKL-40 bestimmt wird, da das Signal auf Chromosom 3 verschwindet, wenn wir pTau als Kovariate verwenden. Interessanterweise beobachteten wir, dass die Signale auf Chromosom 1 und Chromosom 7 an Bedeutung gewannen, wenn wir pTau als Kovariate einschlossen (Abbildung 5B). Die Ergebnisse für diese drei Loci sind in den Tabellen 3, 4 und 5 zusammengefasst.

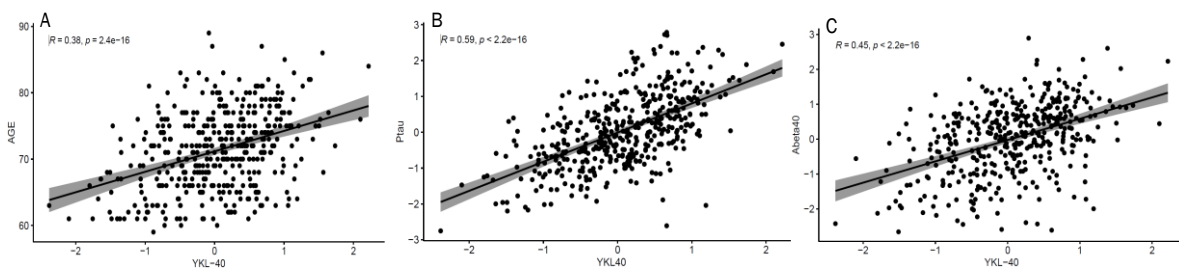


Abbildung 6. Korrelation der YKL-40-Spiegel im Liquor mit dem Alter (a), pTau (B) und Abeta40 (C).

Diese Ergebnisse werfen weitere Fragen auf, die beantwortet werden müssen. Zum Beispiel, in welche Richtung verläuft die Beziehung zwischen pTau und YKL-40? Welches dieser Proteine nimmt zuerst zu? Welche Rolle spielt die Alterung bei dieser Beziehung? Wir planen, diese Fragen im Rahmen der Erweiterung von PreADAPT im Jahr 2024 zu beantworten. Diese Arbeit wurde in Zusammenarbeit mit AP5 unter Verwendung der Mendelschen Randomisierung durchgeführt, um mögliche Vermittlungseffekte zwischen YKL-40 und pTau zu untersuchen. Bei der Arbeit an dieser GWAS sind wir auf einen Bericht gestoßen, der darauf hindeutet, dass die Konzentrationen von Biomarkern im Liquor durch eine nicht krankheitsbedingte interindividuelle Variabilität beeinflusst werden können¹¹. Um diese interindividuelle Variabilität zu korrigieren, identifizierten und bewerteten Karlsson et al. leistungsstarke Referenzproteine, die die diagnostische Genauigkeit der wichtigsten Liquorbiomarker für Alzheimer verbessern. Wir haben daher Amyloid beta 40 (Abeta40) als zusätzliches Kovariatenprotein aufgenommen, das als Referenzprotein vorgeschlagen wurde.

NEAREST GENE : CH13L1													
SNP : chr1:203186952:T:C (rs10399931)													
STUDY	SEX+AGE+3PCA+DIAGNOSIS							SEX+AGE+3PCA+DIAGNOSIS+Ptau			SEX+AGE+3PCA+DIAGNOSIS+Abeta40		
	N	Ref	Alt	A1	A1 FREQ	P-VAL	BETA	N	PVAL	BETA	N	PVAL	BETA
ADNI	133	T	C	T	0,22	1,17E-05	-0,59	130	2,50E-07	-0,62	NA	NA	NA
DELCODE	426	T	C	T	0,25	3,40E-11	-0,33	420	1,38E-15	-0,34	420	2,51E-15	-0,34
ACE	545	T	C	T	0,22	7,63E-19	-0,58	545	2,58E-25	-0,53	172	8,18E-08	-0,52
AMBER	264	T	C	T	0,26	5,85E-04	-0,33	262	4,36E-05	-0,37	NA	NA	NA
AMSTERDAM	436	T	C	T	0,24	1,51E-30	-0,77	390	7,60E-25	-0,71	436	2,55E-30	-0,77
EMIF	677	T	C	T	0,25	5,22E-10	-0,17	609	3,65E-12	-0,17	NA	NA	NA
FINNLAND	137	T	C	T	0,30	6,00E-10	-0,71	77	3,67E-06	-0,75	NA	NA	NA
BALTASAR	344	T	C	T	0,22	3,53E-10	-0,51	338	2,82E-11	-0,50	NA	NA	NA
META-ANALYSIS	2914	T	C	T	NA	7,15E-82	-----	2767	1,10E-91	-----	1028	6,08E-49	---

NEAREST GENE : GMNC													
SNP : chr3:190898469:T:A (rs13083648)													
STUDY	SEX+AGE+3PCA+DIAGNOSIS							SEX+AGE+3PCA+DIAGNOSIS+Ptau			SEX+AGE+3PCA+Abeta40		
	N	REF	ALT	A1	A1 FREQ	P-VAL	BETA	N	P-VALUE	BETA	N	PVAL	BETA
ADNI	133	T	A	A	0,403564	0,577399	0,0744	126	0,569651	-0,0699979	NA	NA	NA
DELCODE	424	T	A	A	0,398175	0,365879	0,0438	420	0,583154	0,02287	420	6,45E-01	-0,02
ACE	545	T	A	A	0,457333	1,86E-07	0,2803	545	0,0002708	0,15758	172	1,41E-02	0,20
AMBER	264	T	A	A	0,433735	0,206645	0,1139	262	0,395207	0,073448	NA	NA	NA
AMSTERDAM	436	T	A	A	0,441066	0,299816	0,0631	390	0,400618	0,0512866	436	3,62E-01	0,06
EMIF	631	T	A	A	0,430364	0,0073954	0,0673	609	0,319554	0,0232081	NA	NA	NA
FINNLAND	137	T	A	A	0,485296	0,283919	0,1185	77	0,375192	0,124339	NA	NA	NA
BALTASAR	344	T	A	A	0,43744	0,212886	0,0925	338	0,362967	0,0634295	NA	NA	NA
META-ANALYSIS	2914	T	A	A	NA	6,44E-08	+++++	2767	0,001288	+++++	1028	1,93E-01	---

Nearest Gene : TMEM106B													
SNP : chr7:12232490:C:G (rs1042949)													
STUDY	SEX+AGE+3PCA+DIAGNOSIS							SEX+AGE+3PCA+DIAGNOSIS+Ptau			SEX+AGE+3PCA+DIAGNOSIS+Abeta40		
	N	REF	ALT	A1	A1 FREQ	PVAL	BETA	N	P-VAL	BETA	N	P-VAL	BETA
ADNI	133	C	G	G	0,397636	0,599395	-0,0629	126	0,591456	-0,0598167	NA	NA	NA
DELCODE	424	C	G	G	0,402843	0,227078	-0,0546	420	0,0556886	-0,0745475	420	6,97E-02	-0,07
ACE	545	C	G	G	0,401995	0,150017	-0,0827	545	0,0130558	-0,11231	172	1,22E-01	-0,14
AMBER	264	C	G	G	0,389592	0,19816	-0,1177	262	0,146076	-0,126154	NA	NA	NA
AMSTERDAM	436	C	G	G	0,448148	0,0001026	-0,2404	390	0,0003879	-0,222921	436	1,04E-04	-0,24
EMIF	631	C	G	G	0,427764	0,0050407	-0,0692	609	0,0014314	-0,0715425	NA	NA	NA
FINNLAND	137	C	G	G	0,371975	0,178696	-0,1508	77	0,331927	-0,136736	NA	NA	NA
BALTASAR	344	C	G	G	0,438991	5,92E-03	-0,1941	338	0,0010499	-0,215883	NA	NA	NA
META-ANALYSIS	2914	C	G	G	NA	1,83E-08	-----	2767	6,00E-11	-----	1028	1,57E-05	---

Tabelle 3-4-5. Vergleich der drei Signale, die in der GWAS von YKL-40 unter den verschiedenen Modellen identifiziert wurden, einschließlich des Basismodells mit Geschlecht, Alter, 3 Hauptkomponenten und Diagnose als Kovariaten, phosphoryliertem Tau als zusätzliche Kovariate oder Amyloid beta 40 als zusätzliche Kovariate.

Arbeitspaket 6

Dieses AP verfügt über oLink-Daten in CBTlate und MAPT. Im Jahr 2023 führte AP6 die Qualitätskontrolle der Proteindaten durch, während es auf die Ergebnisse von AP3 und AP4 wartete. Die erste Arbeit von AP6 umfasste die Analyse der mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA) omega-3 und omega-6 sein, die Ende 2023 abgeschlossen wurde. Diese Daten wurden AP6 zur Kombination mit den oLink-Daten zur Verfügung gestellt, um Profile zu identifizieren, die mit den PUFAs zusammenhängen, aber auch mit dem biologischen Alter korrelieren.

Darüber hinaus analysierte AP6 unter der Leitung von Partner 1 oLink-Daten im Plasma zusammen mit klinischen und demografischen Daten für die Längsschnittstudie von 229 Personen mit Depression im späten Lebensalter (LLD) aus der CBTlate-Studie. Die Ausgangscharakteristika zeigten eine Dominanz von Frauen (65,9 %) mit einem Durchschnittsalter von 69 Jahren und 15 Jahren Bildung. Die meisten Teilnehmer waren in einer Beziehung (60,7 %) und lebten nicht allein (65,9 %). 76 % hatten ihre erste schwere depressive Episode (MDE) vor dem 60. Lebensjahr und nahmen in erheblichem Umfang ambulante Psychotherapie und Antidepressiva in Anspruch. Die kognitiven Untersuchungen ergaben einen mittleren MMSE-Wert von 29, wobei 15,7 % eine leichte kognitive Beeinträchtigung (MCI) aufwiesen. Mit Hilfe des longitudinalen k-means Clustering wurden zwei Untergruppen identifiziert, die sich auf den selbstberichteten Verlauf der geriatrischen Depressionsskala (GDS) während der Studiendauer stützten: 52 % hatten hohe stabile GDS-Werte (hsGDS) und 48 % hatten abnehmende GDS-Werte (dGDS). Bei den hsGDS-Teilnehmern war die Wahrscheinlichkeit höher, dass sie eine frühe MDE erlebt hatten, an MCI litten und höhere GDS-Ausgangswerte, selbstberichtete Werte des geriatrischen Angstinventars (GAI) und selbstberichtete Werte des Insomnie-Schweregrad-Index (ISI) aufwiesen (Abbildung 7).

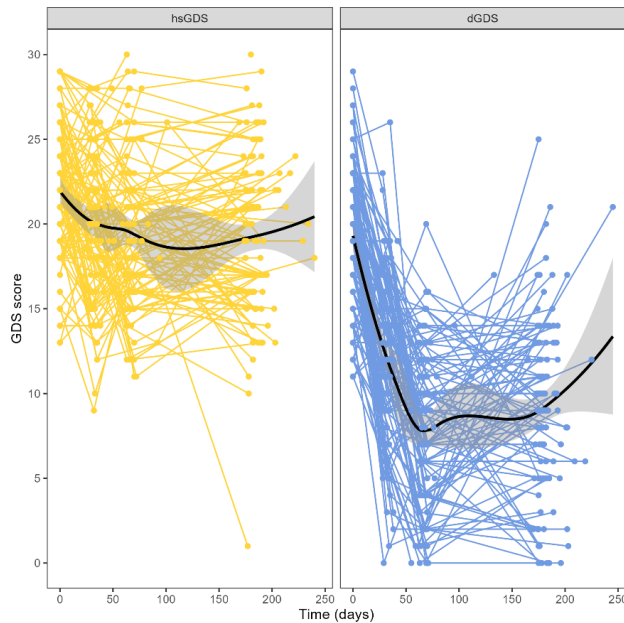


Abbildung 7. Gruppierung der LLD-Patienten anhand der GDS-Verläufe während der Studie. Die Spaghetti-Diagramme zeigen den Verlauf der GDS-Werte jedes Einzelnen. Jeder Kreis steht für eine GDS-Bewertung. Loess-Kurven wurden nur zu Visualisierungszwecken angepasst. hsGDS, hoher und stabiler GDS-Cluster; dGDS, abnehmender GDS-Cluster.

Um zu untersuchen, ob stabile GDS-Werte während der Behandlung als Frühindikatoren für Demenz dienen könnten, führten wir eine Bewertung von Alzheimer-Kernplasma-Biomarkern und Biomarkern für unspezifische Prozesse durch, die an der Pathophysiologie der Alzheimer-Krankheit beteiligt sind. Insbesondere untersuchten wir das Plasma-A β 42/A β 40-Verhältnis und die Plasmaspiegel von P-tau181, NfL und GFAP bei Teilnehmern mit verfügbaren Plasmaproben (hsGDS, N=52; dGDS, N=49). Ein signifikant höherer NfL-Spiegel im hsGDS-Cluster ($p=0,03$) deutet darauf hin, dass hsGDS-Patienten einen zugrunde liegenden neurodegenerativen Prozess aufweisen (Abbildung 8).

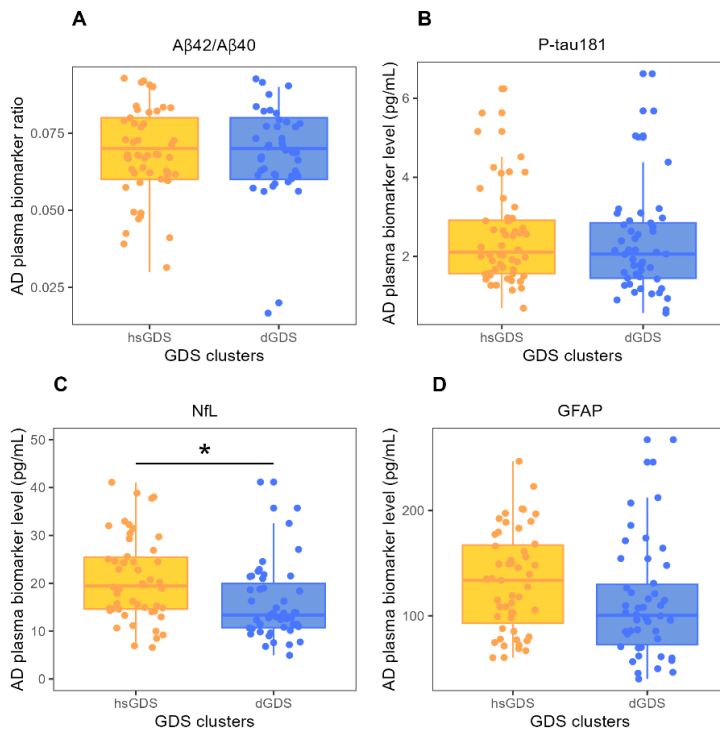


Abbildung 8. Alzheimer-Kernplasmabiomarker und Biomarker für unspezifische Prozesse, die an der Pathophysiologie der Alzheimer-Krankheit in GDS-Clustern beteiligt sind. Boxplots zeigen das Plasma-A β 42/A β 40-Verhältnis und die Plasmaspiegel von P-tau181, NfL und GFAP. hsGDS, hoher und stabiler GDS-Cluster; dGDS, abnehmender GDS-Cluster. * $p<0,05$.

Um die biologischen Korrelate der unterschiedlichen Verläufe depressiver Symptome weiter zu untersuchen, haben wir untersucht, ob die Plasmaspiegel der SASP-Proteine (senescence-associated secreted phenotype), von denen bekannt ist, dass sie mit LLD assoziiert sind, in den GDS-Clustern eine unterschiedliche Expression und Dynamik aufweisen. Wir untersuchten die Plasmaspiegel von 44 SASP-Proteinen und stellten eine signifikante Hochregulierung von sechs Plasmaproteinen in den dGDS-Clustern fest. Die anschließende Korrektur für Mehrfachtests ergab jedoch, dass nur CXCL5 im Plasma im hsGDS-Cluster signifikant herunterreguliert blieb ($q=0,03$) (Abbildung 9).

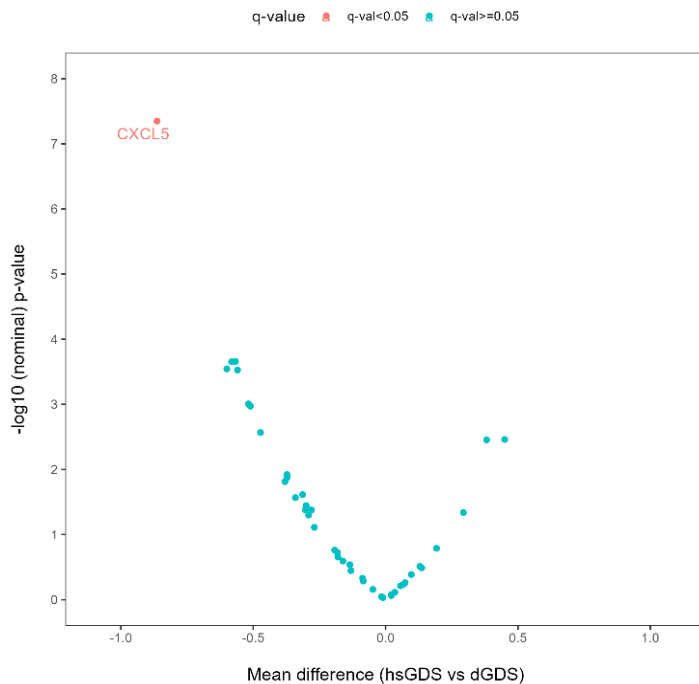


Abbildung 9. Unterschiedliche Expression von SASP-Plasmaproteinen in GDS-Clustern. Das Vulkandiagramm zeigt den mittleren Unterschied im Expressionsniveau von 44 SASP-Proteinen in den GDS-Clustern. Der mittlere Unterschied ist in Standardabweichungen angegeben. SASP, Seneszenz-assoziiertes sekretierter Phänotyp; q-val, FDR-korrigierter p-Wert.

Zusammengenommen deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass die Bestimmung der Plasmaspiegel von NFL und CXCL5 zusammen mit klinischen und demografischen Daten dazu beitragen könnte, LLD-Patienten zu identifizieren, die von einer Psychotherapie profitieren könnten. Dieser Ansatz könnte auch zu gerowissenschaftlichen Interventionen führen, die auf die zelluläre Seneszenz abzielen, um die Remissionsraten bei LLD zu verbessern.

2.2 Voraussichtlicher Nutzen, insbesondere die Verwertbarkeit des Ergebnisses und der Erfahrung

PreADAPT ist ein Beispiel für eine gemeinschaftliche Initiative, an der Partner beteiligt sind, die in der Alzheimer-Forschung große Fortschritte gemacht haben. Ihre frühere Zusammenarbeit hat entscheidend dazu beigetragen, neue, mit Alzheimer assoziierte Risikogene durch genomweite Assoziationsstudien (GWAS) zu identifizieren und detaillierte mechanistische Bewertungen dieser Targets vorzunehmen. Ein Hauptschwerpunkt von PreADAPT ist die Identifizierung altersbezogener Profile, die den kognitiven Abbau und das Demenzrisiko in den Vorstadien der Demenz vorhersagen. Viele Partner von PreADAPT sind auch aktiv an der europäischen Initiative EADB beteiligt, die sich auf die Genomik der Alzheimer-Krankheit konzentriert.

PreADAPT generiert wertvolle proteomische und epigenetische Daten, die dazu beitragen, die Lücke zwischen genetischen Befunden und ihren biologischen Auswirkungen auf der Protein- und Epigenesebene

zu schließen. Dieser integrierte Ansatz liefert entscheidende Erkenntnisse darüber, wie genetische Variationen zu den Krankheitsmechanismen beitragen. Die Struktur von PreADAPT integriert verschiedene Methoden von der Grundlagenforschung bis hin zu präklinischen und klinischen Studien und fördert so einen soliden wissenschaftlichen Austausch und interdisziplinäre Diskussionen. Dieser kollaborative Rahmen wurde vom EADB-Konsortium übernommen, um die biologische Interpretation genetischer Erkenntnisse zu verbessern und über rein statistische Assoziationen hinauszugehen. Darüber hinaus hat der strukturierte Ansatz von PreADAPT den Grundstein für eine Folgeinitiative namens ADpriOMICs gelegt, die von JPND finanziert wird und auf den Entdeckungen von PreADAPT aufbauen und diese weiter erforschen soll.

Im Wesentlichen bedeutet PreADAPT nicht nur bedeutende wissenschaftliche Fortschritte in der Alzheimer-Forschung, sondern unterstreicht auch die transformative Wirkung einer strukturierten Zusammenarbeit. Durch die Erleichterung integrierter Forschungsansätze und die Förderung des interdisziplinären Dialogs hat PreADAPT den Weg für die Umsetzung genetischer Erkenntnisse in umsetzbares biologisches Wissen geebnet und dadurch Fortschritte sowohl in der Forschung als auch in der klinischen Anwendung neurodegenerativer Erkrankungen ermöglicht.

Insgesamt konzentriert sich PreADAPT darauf, altersbedingte Prozesse zu entschlüsseln, die den kognitiven Abbau und das Demenzrisiko in den Vorstufen der Demenz vorwegnehmen. Dieser Schwerpunkt unterstreicht das komplizierte Zusammenspiel zwischen genetischen Faktoren und dem Altern und gibt Aufschluss darüber, wie genetische Variationen die Krankheitsanfälligkeit und das Fortschreiten der Krankheit beeinflussen. Darüber hinaus leistet PreADAPT Pionierarbeit bei der Erstellung von Krankheitskarten, die den vom Konsortium zusammengetragenen Wissensschatz konsolidieren und visualisieren. Diese Krankheitskarten dienen als umfassende Ressourcen, die genetische, proteomische und epigenetische Daten integrieren, um die komplexe Landschaft der Alzheimer-Krankheit und verwandter neurodegenerativer Erkrankungen zu erhellen.

Die Ergebnisse von PreADAPT versprechen die Schaffung von Instrumenten, die für die Öffentlichkeit, Patienten und Interessengruppen gleichermaßen von Nutzen sind. Durch die Vertiefung des Verständnisses von Alterungsprozessen, Neurodegeneration und Krankheitsmechanismen können die Erkenntnisse von PreADAPT den Weg für die Entwicklung von Frühdiagnoseinstrumenten, personalisierten Behandlungsstrategien und potenziellen therapeutischen Interventionen ebnen. Diese Fortschritte zielen darauf ab, die Ergebnisse für die Patienten zu verbessern und die Lebensqualität der von Alzheimer und verwandten Krankheiten betroffenen Personen zu erhöhen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die wissenschaftliche Struktur von PreADAPT nicht nur zu Fortschritten in der Alzheimer-Forschung führt, sondern auch praktische Vorteile für die Allgemeinheit bieten kann. Durch die Umsetzung komplexer wissenschaftlicher Erkenntnisse in greifbare Anwendungen werden die Ergebnisse von PreADAPT wahrscheinlich zu Bemühungen im Bereich der öffentlichen Gesundheit, der Patientenversorgung und des Engagements von Interessengruppen bei der wirksamen Bekämpfung neurodegenerativer Erkrankungen beitragen.

2.3 Während der Durchführung des Vorhabens bekannt gewordene Fortschritte auf diesem Gebiet bei anderen Stellen

Zum Abschluss des Projektes liegen keine bekannten Ergebnisse vor.

2.4 Erfolgte oder geplante Veröffentlichung des Ergebnisses

Übersicht der erfolgten und geplanten Publikationen

Publication (authors, title, journal, year, issue, pp.)	Partner(s)	Impact factor
Brosseron F , Maass A, Kleineidam L , Ravichandran KA , González PG, McManus RM, Ising C, Santarelli F, Kolbe CC, Häsler LM, Wolfsgruber S, Marquié M, Boada M, Orellana A, de Rojas I , Röske S, Peters O, Cosma NC, Cetindag A, Wang X, Priller J, Spruth EJ, Altenstein S, Schneider A, Fließbach K, Wiltfang J, Schott BH, Bürger K, Janowitz D, Dichgans M, Pernecky R, Rauchmann BS, Teipel S, Kilimann I, Göerß D, Laske C, Munk MH, Düzel E, Yakupov R, Dobisch L, Metzger CD, Glanz W, Ewers M, Dechent P, Haynes JD, Scheffler K, Roy N, Rostamzadeh A, Teunissen CE, Marchant NL, Spottke A, Jucker M, Latz E, Wagner M , Mengel D, Synofzik M, Jessen F , Ramirez A , Ruiz A , Heneka MT ; DELCODE study group. Soluble TAM receptors sAXL and sTyro3 predict structural and functional protection in Alzheimer's disease. <i>Neuron</i> . 2021 Dec 31:50896-6273(21)01033-3. doi: 10.1016/j.neuron.2021.12.016.	P1, P2, P3	14.7
Martino Adami PV , Orellana A, García P, Kleineidam L , Alarcón-Martín E, Montreal L, Aguilera N, Espinosa A, Abdelnour C, Rosende-Roca M, Tartari JP, Vargas L, Mauleón A, Esteban-De Antonio E, López-Cuevas R, Dalmasso MC, Martin RC, Parveen K , Andrade Fuentes VM, Amin N, Ahmad S, Ikram MA, Lewczuk P, Kornhuber J, Peters O, Frölich L, Rütger E, Wiltfang J, Tarraga L, Boada M, Maier W, de Rojas I , Cano A, Sanabria A, Alegret M, Hernández I, Marquié M, Valero S, van Duijn CM, Wagner M , Jessen F , Schneider A, Sáez Goñi ME, Pérez AG, Ruiz A , Ramírez A . Matrix metalloproteinase 10 is linked to the risk of progression to dementia of the Alzheimer's type. <i>Brain</i> . 2022 Jan 28:awac024. doi: 10.1093/brain/awac024. Online ahead of print.	P1, P2, P3	14.5
Luo J , Thomassen JQ , Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, Frikke-Schmidt R . Blood leukocyte counts in Alzheimer's disease. <i>JAMA Netw Open</i> , 2022 Oct. 3;5(10):e2235648. Doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.35648. PMID: 36215071.	P6	13.8
Luo J , Thomassen JQ , EADB consortium (including Ramirez A , Wagner M , Jessen F , Ruiz A , Lambert, JC), Frikke-Schmidt R . Genetic associations between modifiable risk factors and Alzheimer's disease. <i>JAMA Netw Open</i> . 2023 May 1;6(5):e2313734. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.13734.	P1, P2, P3, P5,	13.8
Luo J , Thomassen JQ , Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, Frikke-Schmidt R . Neutrophil counts and risk of vascular diseases. <i>Eur Heart J</i> . 2023 dec 14:44(47):4953-4964. doi: 10.1093/eurheartj/ehad649.	P6	37.6



<p>Dalmaso MC, de Rojas I, Olivar N, Muchnik C, Angel B, Gloger S, Sanchez Abalos MS, Chacón MV, Aránguiz R, Orellana P, Cuesta C, Galeano P, Campanelli L, Novack GV, Martinez LE, Medel N, Liso J, Sevillano Z, Irureta N, Castaño EM, Montreal L, Thoenes M, Hanses C, Heilmann-Heimbach S, Kairiyama C, Mintz I, Villella I, Rueda F, Romero A, Wukitsevits N, Quiroga I, Gona C, Lambert JC, Solis P, Politis DG, Mangone CA, Gonzalez-Billault C, Boada M, Tàrraga L, Slachevsky A, Albala C, Fuentes P, Kochen S, Brusco LI, Ruiz A, Morelli L, Ramírez A. The first genome-wide association study in the Argentinian and Chilean populations identifies shared genetics with Europeans in Alzheimer's disease. <i>Alzheimers Dement.</i> 2024 Feb;20(2):1298-1308. doi: 10.1002/alz.13522.</p>	<p>P1, P2, P5</p>	<p>13</p>
<p>Hayek D, Ziegler G, Kleineidam L, Brosseron F, Nemali A, Vockert N, Ravichandran KA, Betts MJ, Peters O, Schneider LS, Wang X, Priller J, Altenstein S, Schneider A, Fließbach K, Wiltfang J, Bartels C, Rostamzadeh A, Glanz W, Buerger K, Janowitz D, Perneckzy R, Rauchmann BS, Teipel S, Kilimann I, Laske C, Mengel D, Synofzik M, Munk MH, Spottke A, Roy N, Roeske S, Kuhn E, Ramirez A, Dobisch L, Schmid M, Berger M, Wolfsgruber S, Yakupov R, Hetzer S, Dechent P, Ewers M, Scheffler K, Schott BH, Schreiber S, Orellana A, de Rojas I, Marquié M, Boada M, Sotolongo O, González PG, Puerta R, Düzel E, Jessen F, Wagner M, Ruiz A, Heneka MT, Maass A. Different inflammatory signatures based on CSF biomarkers relate to preserved or diminished brain structure and cognition. <i>Mol Psychiatry.</i> 2024 Apr;29(4):992-1004. doi: 10.1038/s41380-023-02387-3.</p>	<p>P1, P2, P3</p>	<p>9.6</p>
<p>Behfar Q, Ramirez Zuniga A, Martino-Adami PV. Aging, Senescence, and Dementia. <i>J Prev Alzheimers Dis.</i> 2022;9(3):523-531. doi: 10.14283/jpad.2022.42.</p>	<p>P1</p>	<p>6.4</p>
<p>Luca Kleineidam, Harriet Demnitz-King, Pamela V. Martino Adami, Pablo García-González, Amanda Cano, Mercè Boada, Oliver Peters, Josef Priller, Anja Schneider, Klaus Fließbach, Jens Wiltfang, Katharina Bürger, Robert Perneckzy, Stefan Teipel, Christoph Laske, Annika Spottke, Michael T. Heneka, Matthias Schmid, Emrah Düzel, Ruth Frikke-Schmidt, Jean-Charles Lambert, Frank Jessen, Agustin Ruiz, Michael Wagner, Natalie L. Marchant, and Alfredo Ramirez.</p> <p>Investigating biological age as a predictor of symptom progression in Alzheimer's disease</p> <p>DZNE Science meeting 2023 (Bonn, Germany) – oral presentation</p>	<p>P3, P4</p>	



<p>Harriet Demnitz-King, Luca Kleineidam, Pamela V. Martino Adami, Pablo García-González, Amanda Cano, Mercè Boada, Oliver Peters, Josef Priller, Anja Schneider, Klaus Fliessbach, Jens Wiltfang, Katharina Bürger, Robert Perneckzy, Stefan Teipel, Christoph Laske, Annika Spottke, Michael T. Heneka, Matthias Schmid, Emrah Düzel, Ruth Frikke-Schmidt, Jean-Charles Lambert, Frank Jessen, Agustin Ruiz, Michael Wagner, Natalie L. Marchant, and Alfredo Ramirez.</p> <p>Investigating proteomics-derived biological age as a predictor of symptom progression in Alzheimer’s disease</p> <p>Alzheimer’s Europe 2023 (Helsinki, Finland) – oral presentation</p>	<p>P3, P4</p>	
<p>Harriet Demnitz-King, Luca Kleineidam, Pamela V. Martino Adami, Pablo García-González, Amanda Cano, Mercè Boada, Oliver Peters, Josef Priller, Anja Schneider, Klaus Fliessbach, Jens Wiltfang, Katharina Bürger, Robert Perneckzy, Stefan Teipel, Christoph Laske, Annika Spottke, Michael T. Heneka, Matthias Schmid, Emrah Düzel, Ruth Frikke-Schmidt, Jean-Charles Lambert, Frank Jessen, Agustin Ruiz, Michael Wagner, Natalie L. Marchant, and Alfredo Ramirez.</p> <p>Investigating proteomics-derived biological age as a predictor of symptom progression in Alzheimer’s disease</p> <p>Alzheimer’s Research UK conference 2024 (Liverpool, UK) – poster</p>	<p>P3, P4</p>	
<p>Harriet Demnitz-King, Luca Kleineidam, Pamela V. Martino Adami, Pablo García-González, Amanda Cano, Mercè Boada, Oliver Peters, Josef Priller, Anja Schneider, Klaus Fliessbach, Jens Wiltfang, Katharina Bürger, Robert Perneckzy, Stefan Teipel, Christoph Laske, Annika Spottke, Michael T. Heneka, Matthias Schmid, Emrah Düzel, Ruth Frikke-Schmidt, Jean-Charles Lambert, Frank Jessen, Agustin Ruiz, Michael Wagner, Natalie L. Marchant, and Alfredo Ramirez.</p> <p>Investigating proteomics-derived biological age as a predictor of symptom progression in Alzheimer’s disease</p> <p>Alzheimer’s Research UK conference 2024 (Liverpool, UK) – oral presentation</p>	<p>P3, P4</p>	



<p>Kleineidam L, Demnitz-King H, Martino Adami PV, García-González P, Cano A, Boada M, Peters O, Priller J, Schneider A, Fliessbach K, Wiltfang J, Bürger K, Perneczky R, Teipel S, Laske C, Spottke A, Heneka MT, Schmid M, Düzel E, Frikke-Schmidt R, Lambert JC, Jessen F, Ruiz A, Wagner M, Marchant NL, Ramirez A. Investigating biological age as a predictor of symptom progression in Alzheimer’s disease.</p> <p>Presented as oral presentation at AAIC 2023. https://doi.org/10.1002/alz.076904</p>	<p>P3, P4</p>	
<p>Evaluating the contribution of biological age in the risk of progressing to dementia (PreADAPT)</p> <p>Presentation at the PPI session</p> <p>Invited speaker at the 9th Kuopio Alzheimer Symposium in Kuopio, Finland</p>	<p>P1</p>	
<p>Outcomes of the genome-wide genetic analyses in Mild Cognitive Impairment (MCI)</p> <p>Oral Presentation at the scientific sessions 2022</p> <p>Invited speaker at the 9th Kuopio Alzheimer Symposium in Kuopio, Finland</p>	<p>P1</p>	
<p>Inflammatory pathways operating at the intersection of aging and Alzheimer’s disease modulate the speed of cognitive decline.</p> <p>Oral Presentation at the scientific sessions 2024</p> <p>Invited speaker at the XIII Barcelona-Pittsburgh Biennial Conference</p>	<p>P1</p>	
<p>Adding dynamics to genetic modulators of Alzheimer's disease susceptibility</p> <p>Invited Speaker</p> <p>Online session of the Sino-German_meeting 2023</p>	<p>P1</p>	
<p>Adding dynamics to genetic modulators of Alzheimer's disease susceptibility</p> <p>Oral Presentation at the scientific sessions 2022</p> <p>Invited speaker at the XII Barcelona-Pittsburgh Biennial Conference</p>	<p>P1</p>	

Übersicht der erfolgten Vorträge und Poster der Mitarbeiter des UKK:

Publication (authors, title, journal, year, issue, pp.)	Partner(s)
Evaluating the contribution of biological age in the risk of progressing to dementia (PreADAPT) Presentation at the PPI session Invited speaker at the 9th Kuopio Alzheimer Symposium in Kuopio, Finland	P1
Outcomes of the genome-wide genetic analyses in Mild Cognitive Impairment (MCI) Oral Presentation at the scientific sessions 2022 Invited speaker at the 9th Kuopio Alzheimer Symposium in Kuopio, Finland	P1
Inflammatory pathways operating at the intersection of aging and Alzheimer's disease modulate the speed of cognitive decline. Oral Presentation at the scientific sessions 2024 Invited speaker at the XIII Barcelona-Pittsburgh Biennial Conference	P1
Adding dynamics to genetic modulators of Alzheimer's disease susceptibility Invited Speaker Online session of the Sino-German_meeting 2023	P1
Adding dynamics to genetic modulators of Alzheimer's disease susceptibility Oral Presentation at the scientific sessions 2022 Invited speaker at the XII Barcelona-Pittsburgh Biennial Conference	P1

Literaturquellen

- Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol.* 2013;14(10):R115.
- Hannum G, Guinney J, Zhao L, Zhang L, Hughes G, Sada S, Klotzle B, Bibikova M, Fan JB, Gao Y, Deconde R, Chen M, Rajapakse I, Friend S, Ideker T, Zhang K. Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates. *Mol Cell.* 2013 Jan 24;49(2):359-367.
- Levine ME, Lu AT, Quach A, Chen BH, Assimes TL, Bandinelli S, Hou L, Baccarelli AA, Stewart JD, Li Y, Whitset EA, Wilson JG, Reiner AP, Aviv A, Lohman K, Liu Y, Ferrucci L, Horvath S. An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan *Aging (Albany NY)*. 2018 Apr 18;10(4):573-591. doi: 10.18632/aging.101414.
- Lu AT, Quach A, Wilson JG, Reiner AP, Aviv A, Raj K, Hou L, Baccarelli AA, Li Y, Stewart JD, Whitset EA, Assimes TL, Ferrucci L, Horvath S. DNA methylation GrimAge strongly predicts lifespan and healthspan. *Aging (Albany NY)*. 2019 Jan 21;11(2):303-327.
- Martino Adami PV, Orellana A, García P, Kleineidam L, Alarcón-Martín E, Montreal L, Aguilera N, Espinosa A, Abdelnour C, Rosende-Roca M, Pablo Tartari J, Vargas L, Mauleón A, Esteban-De Antonio E, López-Cuevas R, Dalmasso MC, Campos Martin R, Parveen K, Andrade Fuentes VM, Amin N, Ahmad S, Ikram MA, Lewczuk P, Kornhuber J, Peters O, Frölich L, Rütger E, Wiltfang J, Tarraga L, Boada M, Maier W, de Rojas I, Cano A, Sanabria A, Alegret M, Hernández I, Marquié M, Valero S, van Duijn CM, Wagner M, Jessen F, Schneider A, Sáez Goñi ME, González Pérez A, Ruiz A, Ramírez A. Matrix metalloproteinase 10 is linked to the risk of progression to dementia of the Alzheimer's type. *Brain.* 2022 Jul 29;145(7):2507-2517.
- Connolly K, Lehoux M, O'Rourke R, Assetta B, Erdemir GA, Elias JA, Lee CG, Huang YA. Potential role of chitinase-3-like protein 1 (CHI3L1/YKL-40) in neurodegeneration and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2023 Jan;19(1):9-24.
- Deming Y, Black K, Carrell D, Cai Y, Del-Aguila JL, Fernandez MV, Budde J, Ma S, Saef B, Howells B, Bertelsen S, Huang KL, Sutphen CL, Tarawneh R, Fagan AM, Holtzman DM, Morris JC, Goate AM, Dougherty JD, Cruchaga C. Chitinase-3-like 1 protein (CHI3L1) locus influences cerebrospinal fluid levels of YKL-40. *BMC Neurol.* 2016 Nov 10;16(1):217.
- Hong S, Dobricic V, Ohlei O, Bos I, Vos SJB, Prokopenko D, Tijms BM, Andreasson U, Blennow K, Vandenberghe R, Gabel S, Scheltens P, Teunissen CE, Engelborghs S, Frisoni G, Blin O, Richardson JC, Bordet R; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI); Lleó A, Alcolea D, Popp J, Clark C, Peyratout G, Martinez-Lage P, Tainta M, Dobson RJB, Legido-Quigley C, Sleegers K, Van Broeckhoven C, Tanzi RE, Ten Kate M, Wittig M, Franke A, Lill CM, Barkhof F, Lovestone S, Streffer J, Zetterberg H, Visser PJ, Bertram L. TMEM106B and CPOX are genetic determinants of cerebrospinal fluid Alzheimer's disease biomarker levels. *Alzheimers Dement.* 2021 Oct;17(10):1628-1640.



9. Bojesen SE, Johansen JS, Nordestgaard BG. Plasma YKL-40 levels in healthy subjects from the general population. *Clin Chim Acta*. 2011 Apr 11;412(9-10):709-12.
10. Jansen IE, van der Lee SJ, Gomez-Fonseca D, de Rojas I, Dalmaso MC,, Ruiz A, Ramirez A, Cruchaga C, Lambert JC, van der Flier W. Genome-wide meta-analysis for Alzheimer's disease cerebrospinal fluid biomarkers. *Acta Neuropathol*. 2022 Nov;144(5):821-842.
11. Karlsson L, Vogel J, Arvidsson I, Åström K, Janelidze S, Blennow K, Palmqvist S, Stomrud E, Mattsson-Carlsson N, Hansson O. Cerebrospinal fluid reference proteins increase accuracy and interpretability of biomarkers for brain diseases. *Nat Commun*. 2024 May 1;15(1):3676.