



Aanvulling Niet-technische samenvatting

Beoordeling achteraf 2015177-BA

<p>1.1 Titel van het project</p>	<p>1 Algemene gegevens Sfingolipiden: een nieuw doelwit voor de behandeling van de ziekte van Alzheimer</p>
<p>2.1 Welke diersoorten zijn gebruikt?</p> <p>2.2 Hoeveel dieren zijn gebruikt?</p>	<p>2 Gebruik dieren Muizen (<i>Mus musculus</i>)</p> <p>Het totaal aantal muizen dat is gebruikt is 680. Omdat het geschatte aantal dieren in de projectaanvraag een maximum inschatting is, valt deze hoger uit dan het uiteindelijk aantal gebruikte dieren. Bovendien bleken sommige experimenten meer tijdrovend dan aanvankelijk werd verwacht. Verder zijn sommige experimenten deels uitbesteed via samenwerkingsverband op daar verstrekte projectvergunningen, of niet uitgevoerd, mede door de effecten van de coronapandemie, waardoor het aantal gebruikte dieren verder is afgenomen. Er zijn daarom ook geen konijnen gebruikt.</p>
<p>2.3 Wat is het werkelijke ongerief dat de dieren hebben ondergaan?</p>	<p>Bij de meeste muizen gefokt om experimenten uit te voeren op het projectvoorstel is geen of mild ongerief vastgesteld. In de uitgevoerde experimenten week het ongerief af ten opzichte van de inschattingen van het projectvoorstel en was het daadwerkelijk ondervonden ongerief, en daardoor uitval, lager (2% in plaats van de ingeschatte 5%). Bij een aantal muizen is matig of ernstig ongerief gescoord voornamelijk ten gevolge van groeiachterstand, vermageren, verminderde conditie, waterhoofd, gebitsafwijking of huidafwijkingen. Een muis die dood gevonden is, werd gescoord met ernstig ongerief. Wanneer mogelijk ernstig ongerief werd vastgesteld zijn de dieren gedood. De meeste muizen hebben minder ongerief ondervonden dan van tevoren ingeschat, namelijk mild in plaats van matig.</p>

3.1 Wat zijn de belangrijkste opbrengsten van het project?

3 Opbrengsten

Doel 1.

Sfingolipiden (vetten die betrokken zijn bij het geven van signalen in de hersenen) met behulp van nieuwe geneesmiddelen aanpassen. We hebben aangetoond dat lage doses medicatie (FTY720/Fingolimod) geheugenachteruitgang bij vrouwelijke muizen voorkomt (Crivelli, et al. (2022)). Tevens hebben we geslachtsverschillen in de vethuishouding in hersenen van deze muizen aangetoond (den Hoedt, et al., 2021).

Doel 2. De grootste genetische risicofactor voor Alzheimer heeft invloed op de vetstofwisseling en daarmee op de ernst van Alzheimer. We hebben bevestigd dat de genetische risicofactor de vetsamenstelling in de hersenen en de behandeling met geneesmiddelen beïnvloedt.

Publicaties:

FTY720 decreases ceramides levels in the brain and prevents memory impairments in a mouse model of familial Alzheimer's disease expressing APOE4. Crivelli SM, Luo Q, van Kruining D, Giovag-nonni C, Mané-Damas M, den Hoedt S, Berkes D, De Vries EH, Mulder MT, Walter J, Waelkens E, Derua R, Swinnen JV, Dehairs J, Wijnands EPM, Bieberich E, Losen M, Martinez-Martinez P. Submitted to Brain Pathology the 1-19-2022

Effects of sex, age, and apolipoprotein E genotype on brain ceramides and sphingosine-1-phosphate in Alzheimer's disease and control mice. den Hoedt S; Crivelli SM; Leijten, Frank PJ; Losen M; Stevens JAA; Mané-Damas M; de Vries HE; Walter J; Mirzaian M; Sijbrands EJG; Aerts JMFG; Verhoeven AJM; Martinez-Martinez P; Mulder MT.

Front. Aging Neurosci., 27 October 2021 | <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.765252>

Doel 3. Vet-transport eiwitten (ceramide transporter eiwitten (CERTs)) lijken een belangrijke rol te spelen in de ziekteontwikkeling van Alzheimer. Het bestuderen van verschillende typen CERT door middel van genetische aanpassing, zou nieuw inzicht kunnen geven in de ontwikkeling

en het begin van Alzheimer. We ontdekten dat CERT-eiwit niveaus zijn verlaagd tijdens Alzheimer-pathologie en dat het verhogen van CERT-niveaus in hersencellen (neuronen) de pathologie en ontstekingsreacties in de hersenen verbetert.

Publicatie:

CERTL reduces C16 ceramide, amyloid- β levels, and inflammation in a model of Alzheimer's disease. Crivelli SM, Luo Q, Stevens JAA, Giovagnoni C, van Kruining D, Bode G, den Hoedt S, Hobo B, Scheithauer AL, Walter J, Mulder MT, Exley C, Mold M, Mielke MM, De Vries HE, Wouters K, van den Hove DLA, Berkes D, Ledesma MD, Verhaagen J, Losen M, Bieberich E, Martinez-Martinez P.

Alzheimers Res Ther. 2021 Feb 17;13(1):45. <https://doi.org/10.1186/s13195-021-00780-0>. PMID: 33597019

Doel 4. Radioactieve stoffen die gebonden zijn aan het CERT-eiwit zijn gebruikt om deze in beeld te brengen en de vet-gerelateerde veranderingen in de hersenen en in het lichaam te bestuderen in levende dieren. We hebben met succes een stof gekoppeld aan het CERT-eiwit waarmee we konden aantonen dat deze stof een verschillende verdeling in de hersenen had tijdens Alzheimer-ziektebeelden. We waren echter niet in staat om te concluderen dat het verschil dat we ontdekten in de opname van de radioactieve label in de hersenen gecorreleerd was aan enkel het CERT-eiwit en vonden we meerdere correlaties met vetten en cellen in de hersenen.

Publicaties:

*Ceramide analog [^{18}F]F-HPA-12 detects sphingolipid disbalance in the brain of Alzheimer's disease transgenic mice by functioning as a metabolic probe. Crivelli SM, van Kruining D, Luo Q, Stevens JAA, Giovagnoni C, Paulus A, Bauwens M, Berkes D, de Vries HE, Mulder MT, Walter J, Waelkens E, Derua R, Swinnen JV, Dehairs J, Mottaghy FM, Losen M, Bieberich E, Martinez-Martinez P. *Sci Rep.* 2020 Nov 9;10(1):19354. doi: 10.1038/s41598-020-76335-4. PMID: 33168861*

Synthesis, Radiosynthesis, and Preliminary in vitro and in vivo Evaluation of the Fluorinated Ceramide Trafficking Inhibitor (HPA-12) for Brain Applications. Crivelli SM, Paulus A, Markus J, Bauwens M, Berkes D, De Vries HE, Mulder MT, Walter J, Mottaghy FM, Losen M, Martinez-Martinez P. J Alzheimers Dis. 2017;60(3):783-794. doi: 10.3233/JAD-161231. PMID: 28922150

Doel 5. Het verbeteren van verschillende testen om specifieke eiwitten aan te tonen of niveaus van die eiwitten te bepalen. Hiervoor was het doel antistoffen te produceren door middel van een immunisatieprocedure als deze antistoffen niet in de handel verkrijgbaar zijn.

We gebruikten commerciële antistoffen (verkregen uit cellen) om dit doel te bereiken, daarom werden er geen dieren gebruikt. Hiermee hebben we nieuwe (commerciële) antistoffen gevonden die het gebruik van verschillende biochemische onderzoeksmethoden verbeteren.

De gegevens van dit project zullen toekomstige farmacologische studies helpen om het juiste Alzheimer-model met specifieke leeftijd en geslacht te selecteren om nieuwe verbindingen en nieuwe doelen van de vetstofwisseling te testen.

4 Nieuwe inzichten

4.1 Zijn er nieuwe inzichten die kunnen leiden tot vervanging, vermindering en/of verfijning?

Gedurende de looptijd van het project is er onderzoek gedaan naar alternatieve diermodellen voor Alzheimer. Desalniettemin blijven momenteel knaagdiermodellen leidend en, naar onze mening, de meest geschikte dieren om de onderzoeksvragen van het project te beantwoorden. De huidige “laboratorium”-systemen voor proefdierlijke alternatieven (bijvoorbeeld cellen en computermodellen) zijn nog steeds niet in staat om alle aspecten van Alzheimer na te bootsen. Dit is omdat verschillende factoren een rol spelen in de ontwikkeling van de ziekte van Alzheimer. Om het onderlinge verband en samenspel van deze factoren te bestuderen is vooralsnog de complexiteit van levende dieren noodzakelijk. Desalniettemin worden de ontwikkelingen van alternatieve modellen voortdurend nauwlettend gevolgd door onze onderzoeksgroep en worden ze voorafgaand aan elk toekomstig experiment telkens geëvalueerd.

De afgelopen jaren is er nadruk gelegd op het delen van gegevens en middelen (bijv. data, dieren, weefsels en apparatuur) tussen onderzoeksgroepen,

waardoor het aantal benodigde proefdieren kan worden verminderd. Met de verschillende samenwerkingsverbanden van onze onderzoeken hebben we uitgebreid de resultaten besproken en gegevens en dierlijk weefsel gedeeld met verschillende instituten om de maximale informatie uit de proefdieren te halen.

Ontwikkelingen in het verfijnen en verbeteren van de kwaliteit van wetenschap door middel van beter dierenwelzijn zijn beschreven. In ons onderzoek hebben we de bovengenoemde visie op dierverfijning vooral kunnen ondersteunen door bestaande diermodellen kritisch te bestuderen en diegene te kiezen die het minste ongerief veroorzaken en toch de relevante onderzoeksvragen kunnen beantwoorden (bijvoorbeeld door te kiezen voor geheugentesten zonder angstelement).

5 In te vullen door CCD

Publicatie datum

5-12-2022

Andere opmerkingen

Nee