



MODEM

Onderdeel I: Consortiumprofiel

De organisaties en teamleiders die nu deelnemen aan het consortium

Vrije Universiteit Amsterdam, Guus Smit (coordinator), Kelsey Ax (project manager), Ronald van Kesteren (pijler 2 trekker), Rik van der Kant, Priyanka Rao-Ruiz. **Amsterdam UMC**, Wiep Scheper (Pijler 1 trekker), Elga de Vries (pijler 3 trekker), Erik Bakker, Ronald Boellaard, Elsmarieke van de Giesen, Pieter-Jelle Visser (Pijler 4 trekker), Betty Tijms (Pijler 4 trekker). **Universiteit van Amsterdam**, Paul Lucassen (pijler 2 trekker), Aniko Korosi, Harm Krugers, Helmut Kessels. **Utrecht UMC**, Elly Hol (Pijler 1 trekker), Natalia Petridou, Jaco Zwanenburg. **Maastricht UMC**, Daniel van den Hove, Walter Backes. **Leiden UMC**, Thijs van Osch (pijler 3 trekker), Louise van de Weerd; **Radboud UMC**, Marcel Verbeek, Jurgen Claassen. **Erasmus MC**, Harro Seelaar. **Prinses Maxima Center**, Willianne Vonk. **Julius Center**, Karin Jongsma. **Nederlands Geheugen Poli Netwerk**, Femke Bouwman. **Ziekenhuis Leeuwarden**, Niek Verwey.

De overkoepelende doelstelling van het consortium

In MODEM onderzoeken we de ziekte van Alzheimer (AD), fronto-temporaal dementie (FTD) en vasculaire dementie, allen ernstige hersenaandoeningen waarvan de oorzaken nog grotendeels onbegrepen zijn en waar momenteel geen therapie voor is. Centraal staat dat een beter begrip van de mechanismen die leiden tot, of beschermen tegen dementie, zal helpen nieuwe aanknopingspunten te vinden voor therapie ontwikkeling. In MODEM slaan we de handen ineen om binnen belangrijke onderzoeksgebieden van dementie, te komen tot nieuwe mechanistische inzichten, onder meer met deels nieuw te ontwikkelen bio- en imagingtechnologie, die nodig zijn om betere diagnose en/of therapeutische interventie te kunnen ontwikkelen. Daarnaast werken we aan verbinding tussen die deelgebieden, en aan de vraag naar de vroege ontstaansgeschiedenis van dementie. We betrekken ook vragen over de pathomechanistische diversiteit binnen dementie –er spelen immers meerdere mechanismen een rol. Dat is waardevolle informatie voor de behandeling van de patiënt van morgen.

De visie richting de toekomst van het consortium

Het consortium heeft in haar eerste fase veel bereikt. In fundamenteel onderzoek is het persisteren van onderzoekslijnen van wezenlijk belang om tot vruchtbare uitkomsten en toepasbare resultaten te komen. De 2^e fase van MODEM (MODEM-2) staat in het licht van behoud en verder ontwikkelen van onderzoekslijnen met een translationeel perspectief. Innovatie is en blijft een belangrijk element van MODEM-2. Zo hebben we in MODEM nieuwe inzichten verkregen in eiwitten in bloedplasma die aanleiding gegeven tot de definitie van verschillende subtypen van patiënten. In MODEM-2 streven we er dan ook naar deze subtypen te modeleren. Hiermee gaan we begrijpen hoe de in bloed-eiwit gekarakteriseerde patiënt subtypen zich op verschillende niveaus van studie, in cel- en dier-modellen en het humane brein (zowel post-mortem / *ex vivo* karakterisatie als *in vivo* imaging) weerspiegelen (link met TAP). Modellen die dicht bij de specifieke patiëntengroepen staan leveren een betere ingang voor onderzoek, diagnose, prognose en een uiteindelijk effectievere behandeling. Daarnaast zullen we complementaire diermodellen innoveren door Tau als factor te modeleren (link met BirdNL). Ook de mechanismen die FTD veroorzaken, eveneens in verschillende typen FTD, brein zullen meer worden belicht, waarbij YOD-Included kansen biedt voor het includeren van patiënten en hun biomaterialen voor onderzoek in MODEM-2. In MODEM-2 zal een adviseur van Alzheimer-NL aansluiten waarbij ook de connectie met patiëntenorganisaties en mantelzorgers wordt verankerd. Implementatie van kennis en het patiënten perspectief zal met DEMPACT vorm worden gegeven.

Onderdeel II: Consortiumpropositie: Onderzoekslijnen

Pijler 1 Celmodellen (Trekken Scheper & Hol)

Rationale: Dementie is een complexe, multifactoriële aandoening waarbij meerdere celtypen, waaronder neuronen en glia, betrokken zijn, waardoor het dominante ziektemechanisme per patiënt kan verschillen. Dit vraagt om een gepersonaliseerde 'subtype' benadering in diagnostiek en therapie. De geavanceerde humane celmodellen bieden een krachtig platform om de celtype-specifieke respons en moleculaire routes betrokken bij de subtype specifieke pathogenese te bestuderen. Dit kan worden gebruikt om targets en biomarkers voor gepersonaliseerde behandelstrategieën te identificeren.

Bereikt resultaat: Binnen pijler 1 richten we ons op de interactie tussen neuronen en glia-cellen in neurodegeneratieve dementieën, gebruikmakend van geavanceerde humane cel modellen. We hebben succesvolle co-cultuur- en organoïde modellen ontwikkeld waarin eiwitpathologie in zenuwcellen en reactieve gliose – beide kenmerkend voor dementie – zijn geïntroduceerd. Daarnaast is er op innovatieve wijze aandacht besteed aan het modelleren van veroudering en epigenetische profielen. Een reeks unieke methodes, cel modellen en tools die essentieel zijn voor het identificeren van moleculaire aangrijpingspunten en mechanismen vormen nu een belangrijke brug naar de klinische toepassing bij mensen met dementie.

Aanpak in MODEM-2: Het waarborgen van continuïteit is cruciaal om de opgebouwde kennis en resultaten in MODEM in synergie verder te ontwikkelen. We maken daarbij gebruik van de in MODEM ontwikkelde modellen waarbij in MODEM-2 combinaties van verschillende celtypes in co-culturen en organoïden kunnen worden toegepast en waarin relevante cel type-specifieke pathologie kan worden geïntroduceerd. Daarbij gebruiken we celtype-specifieke functionele readouts zoals synaptische activiteit en cellulaire stress en single-cell -omics om moleculaire en cellulaire processen in kaart te brengen. Ons doel is door een geïntegreerde benadering bij te dragen aan het beter begrijpen van de heterogeniteit van dementie, met focus op:

1. Identificatie van moleculaire targets. Door celtype-specifieke introductie van pathologische factoren kunnen we specifieke ziekte mechanismen en aangrijpingspunten blootleggen. **2.** Validatie van interventie targets in combinatiemodellen. De geïdentificeerde targets worden getest in onze geavanceerde modellen om hun therapeutisch potentieel te bevestigen. **3.** Identificatie van bijbehorende potentiële biomarkers voor identificatie van specifieke subtypes in de modellen (met Pijler 4 en link met TAP). Deze zijn essentieel om de vertaalslag naar gepersonaliseerde therapie mogelijk te maken. Dit pakket vormt een solide basis voor de ontwikkeling van gepersonaliseerde diagnostiek en therapie.

Pijler 2 Diermodellen (trekkers van Kesteren & Lucassen)

Rationale: Vroeg in AD treden al neuronale netwerk verstoringen op; veranderingen in de prikkelbaarheid van neuronen, in hun verbindingen (synapsen) en in hun contact met gliacellen. Dit vormt de basis voor hersenfuncties als cognitie en wordt gemoduleerd door oa 'early life stress' (ELS).

Bereikt resultaat: In MODEM 1.0 onderzochten we netwerkdysfunctie op het niveau van neuronen, synapsen en glia afzonderlijk. We hebben o.a. de rol van interneuronen in netwerkdysfunctie bepaald in muismodellen van familiale en sporadische AD, een iPSC-celmodel ontwikkeld om netwerkbalans in humane neuronen te bestuderen, een rol voor synaptische GluA1 receptoren vastgesteld in engrams, hoe microglia engrams beïnvloeden bij amyloïde plaques, en hoe astroglia een rol speelt bij vroege AD veranderingen. Ook publiceerden we samen een overzichtsartikel over ELS en AD.

Aanpak in MODEM-2: Hier willen we de eerder verkregen resultaten integreren en testen hoe de verschillende mechanismen met elkaar samenhangen tijdens vroege AD. Hierbij willen we **1.** innovatieve (APP/MAPT knock-in) dier- en celmodellen en moleculaire analyses van humaan hersenweefsel inzetten om translatie naar de mens te vergroten, en te achterhalen hoe omgevingsfactoren (als ELS of dieet) of genetische factoren (APP, PSEN1, ApoE, RLP1) ziekterisico 'programmeren'. Deze sleutelinteracties willen we begrijpen zodat we effectieve interventies kunnen doen op het juiste moment in het ziekteproces.

Daarnaast willen we **2.** de AD subtypen betrekken die geïdentificeerd zijn via CSF-biomarkers (met pijler 4), en testen hoe deze biomarkers synaptische of BBB dysfuncties veroorzaken (met pijler 3). **3.** We plannen onze iPSC benadering uit te breiden naar organoïden waarin ook astrocyt- en microglia-interacties bestudeerd kunnen worden (met pijler 1). **4.** Tenslotte focussen we op cognitieve veerkracht in patiëntencohorten, diermodellen en hersenweefsel. Moleculaire en epigenetische profielen van ELS-muismodellen (met AD-kenmerken) en van 'vroege handling/dieet' (beschermend tegen AD) zullen worden vergeleken met genetische profielen van resistente en demente patiënten om zo risico- en beschermende factoren te vinden. MODEM-2 biedt hiermee dus ruimschoots kansen voor interne samenwerking en die met de andere OPD consortia

Pijler 3 Imaging en bloed-hersen barriere (trekkers de Vries & van Osch)

Rationale: Het falen van de beschermende neurovasculatuur wordt in verband gebracht met – of ligt zelfs ten grondslag aan – verschillende vormen van dementie. Dit suggereert dat het voorkomen van afbraak of het herstellen van deze functie cruciaal kan zijn om neurodegeneratie tegen te gaan. Tot op heden ontbreken echter fundamentele inzichten in de complexe fysiologische, moleculaire en cellulaire interacties die optreden bij het ontstaan en de progressie van dementie.

Bereikt resultaat: In MODEM ontdekten we dat de neurovasculaire eenheid in menselijke postmortem hersenen lekkend, angiogeen en ontstoken wordt. We ontwikkelden unieke iPSC-afgeleide in vitro modellen die de bloed-hersenbarrière (BBB) op een chip nabootsen (De Vries). In gezonde diermodellen toonden we aan dat mechanische opening van de BBB door middel van ultrageluid al neuro-inflammatie op gang brengt (Bakker), wat de rol van BBB-dysfunctie als aanjager van pathologische processen onderstreept.

MRI-studies lieten zien dat watertransport over hersenbarrières een unieke manier is om BBB-functie en afvoer van afvalstoffen in kaart te brengen (van Osch). Er is een biologische specifiekere methode ontwikkeld om duidelijke BBB-veranderingen te zien in en nabij degenererende witte stof bij patiënten met kleine-vatenziekte en om vasculariteit van permeabiliteit te onderscheiden (Backes). Ook is het mogelijk gemaakt om microvasculaire pulsatiliteit te meten met MRI (Petridou). Daarnaast implementeerden we optische technieken om glymfatische activiteit te monitoren (Claassen), en ontwikkelden we nieuwe in silico modellen om deze processen beter te begrijpen (Petridou).

In patiëntmateriaal detecteerden we veranderde niveaus van biomarkers voor BBB-schade en nieuwe markers voor CAA (van der Weerd en Verbeek). Ook laten PET-imagingstudies de samenhang tussen tau, synaps dichtheid en BBB integriteit bij AD patiënten zien en is gestart om specifieke tracers voor neuro-inflammatie te testen in AD patiënten (van de Giessen).

Hierdoor beschikken we nu over unieke datasets op patiëntniveau, geavanceerde in vitro en in vivo modellen, en vertaalbare beeldvormingstechnieken om BBB-dysfunctie en afvoer van hersenafvalstoffen te bestuderen, en hebben we een sterke onderzoeksgemeenschap opgebouwd op de hele translatie-as van cellen tot patiëntuitkomsten.

Aanpak in MODEM-2: In MODEM 2.0 willen we voortbouwen op deze inzichten met een translatiegericht programma rond twee centrale thema's: BBB en afvoer van hersenafvalstoffen.

1. We zullen verder ontrafelen hoe verstoringen in deze fysiologische processen leiden tot neuro-inflammatie, neurodegeneratie en accumulatie van neurotoxische stoffen. Met onze beeldvormingstools zullen we nagaan of vroege BBB- en afvoer veranderingen bij patiënten samenhangen met klinische symptomen en biomarkers die recent gedefinieerde dementiesubtypen markeren (met Pijler 4). **2.** Innovatieve 'vessel-on-a-chip'-modellen, gekoppeld aan hersenorganoïden, gaan ons in staat stellen om moleculaire spelers in BBB-dysfunctie en hun bijdrage aan neurodegeneratie te onderzoeken (met Pijler 1). **3.** Naast AD blijft CAA een belangrijk focuspunt, gezien de sterke neurovasculaire bijdrage aan dementie. Omdat Pijler 3 al beschikt over methoden voor 'first-in-patient' metingen, zijn we uitstekend gepositioneerd om samen te werken met b.v. TAP-dementia.

Pijler 4 Integratie subtypen AD en FTD (trekkers Tijms & Visser)

Rationale: Voor de ontwikkeling van nieuwe therapeutische strategieën voor AD en FTD is een dieper inzicht in de pathofysiologie essentieel. Moleculaire analyses in patiënten, evenals in dier- en celmodellen, bieden krachtige instrumenten om deze ziekten in detail te bestuderen. Omics-data wordt meestal echter geïsoleerd geanalyseerd, waardoor hun volledige potentieel onbenut blijft. In Pijler 4 integreren we omics-resultaten die binnen het consortium worden gegenereerd, over ziekten, modellen en sample-typen (bijv. CSF, bloed, hersenweefsel). Dit helpt om heterogeniteit in ziektemechanismen te verklaren en convergerende routes te identificeren.

Bereikt resultaat: Identificatie van minstens vijf biologische AD subtypes, elk met een uniek onderliggend mechanisme, erop wijzend dat behandelingen waarschijnlijk subtype-specifiek moeten worden afgestemd. Via cross-omics-analyses toonden we aan dat elk subtype is gekoppeld aan een specifiek lipidome en metabolome profiel. Zo werd het "RNA-dysfunctie"-subtype gekenmerkt door sterke dalingen in CSF-lipiden die betrokken zijn bij de vorming van stressgranules.

Aanpak in MODEM-2: We stellen een sterk integratieve aanpak voor waarbij we in samenwerking met de andere pijlers onderzoeken op de volgende manier:

1. In samenwerking met pijler 2 en mogelijk pijler 1 willen AD subtype specifieke cellijnen ontwikkelen op basis van patiënten materiaal waarvan we hun subtype al weten. Dit zal een startpunt zijn om subtype specifieke mechanismen te ontrafelen. Binnen onze pijler kunnen we omics resultaten uit die modellen direct met omics data uit patiënten vergelijken, om zo subtype specifieke relevante markers te identificeren. **2.** Er zijn momenteel >15 verschillende muismodellen voor AD, waarvan sommige beter bij een bepaald AD subtype horen dan andere. We willen graag omics analyses uit zulke muismodellen vergelijken met die van patiënten. **3.** Bij FTD bestaat ook veel heterogeniteit in onderliggende ziekte processen. We willen een soortgelijk subtype raamwerk ontwikkelen voor FTD in aansluiting bij YOD-included. Dit biedt de kans om ook ziekte overstijgende mechanismen te bestuderen in CSF, bloed en in hersenweefsel. **4.** Hoe beïnvloeden genetische risicovarianten en beschermende varianten de ziektepathogenese in AD en FTD? We zullen hun associaties met eiwit- en lipideniveaus in hersenweefsel, CSF en bloed onderzoeken. **5.** Vasculaire schade speelt een rol bij veel ziekten die dementie veroorzaken en is een voorbeeld van een gedeeld mechanisme. Omics data die in MODEM1 momenteel wordt gegenereerd willen we vergelijken met AD en FTD om zo deze vraagstelling te kunnen onderzoeken.

Door moleculaire mechanismen bloot te leggen die AD en FTD aansturen, zal dit werk de ontwikkeling van geneesmiddelen sturen, de keuze van experimentele modellen verbeteren en bijdragen aan de ontwikkeling van gepersonaliseerde behandelstrategieën.

Wat (welke aanvullende expertise) heeft u daarvoor nodig?

MODEM is divers in expertise en het toepassen van state-of-the-art technologie op verschillende niveaus van studie. Er is daarbij nu eerder behoefte aan continuering, verdere focussering, verdieping en samenwerking dan aan verbreding. Voor de bestendigheid van het fundamentele werkpakket en de toekomst van het dementie veld is het belangrijk om naast de nu ingezette personele ondersteuning ook duidelijk te investeren op het terrein van jonge talenten, met name op postdoc niveau. Veel jonge talenten brengen nieuwe expertise en ideeën in en hebben momenteel nog onvoldoende gelegenheid om binnen consortia aan te haken. Daarmee gaat de recent verworven expertise en vaardigheden op nieuwe onderzoeksterreinen verloren. MODEM wil zich inzetten voor jonge talenten en proberen enkele projecten daartoe te alloceren.