

## **Gehonoreerde projecten ZonMw Open Competitie 2021** **Awarded projects ZonMw Open Competition 2021**

---

### **A mysterious G protein-coupled receptor as key player in the neurological disease MLC: A novel target for therapy development**

prof. dr. R. (Rob) Leurs (VU Amsterdam), dr. R. (Rogier) Min (Amsterdam UMC)

Zwelling van de hersenen is vanwege onze harde schedel potentieel dodelijk. Daarom wordt het hersenvolume strikt gereguleerd. In de zeldzame erfelijke hersenziekte MLC (Megalencephalic Leukoencephalopathy with subcortical Cysts) is deze regulatie verstoord. Getroffen kinderen worden geconfronteerd met een leven van toenemende motorische en cognitieve handicap. Behandeling of zelfs een aangrijpingspunt voor medicatie ontbreekt.

Wij hebben onlangs een nieuw eiwit geïdentificeerd dat betrokken is bij MLC: een G-eiwit gekoppelde receptor (GPCR) waarvan de functie nog onbekend is. GPCR's stellen cellen in staat te reageren op externe prikkels, en ze zijn bij uitstek geschikt als aangrijpingspunt voor medicijnen. In dit voorstel zullen we onderzoeken hoe deze nieuwe GPCR werkt, en hoe het betrokken is bij het reguleren van het hersenvolume. Vervolgens zullen we op zoek gaan naar geneesmiddel-achtige modulatoren van de receptor, en testen of deze gebruikt kunnen worden om MLC te behandelen in preklinische ziektemodellen.

Because of our hard skull brain swelling is potentially lethal. Tight mechanisms regulating brain volume are therefore in place. In the rare genetic brain disease MLC (Megalencephalic Leukoencephalopathy with subcortical Cysts) these mechanisms are disrupted. Affected children face a life of increasing motor and cognitive handicap. Drug treatment is unavailable, and even a clear therapeutic target is lacking.

We recently identified a new protein involved in MLC: a G protein-coupled receptor (GPCR) of unknown function. GPCRs enable cells to respond to external stimuli, and they are exceptionally suited as drug targets. This GPCR might therefore be an urgently needed therapeutic target for MLC. In this proposal we will investigate how the receptor works, and how it is involved in brain volume regulation. Next, we will search for drug-like modulators of the receptor, and test whether these can be used to treat MLC in preclinical models.

---

### **A sweet solution to the growing problem of antimicrobial resistance: non-digestible oligosaccharides as novel antibiotics**

dr. W.W.J. (Wendy) Unger (Erasmus MC), dr. M.M.S.M. (Marc) Wösten (Utrecht University), dr. S. (Saskia) Braber (Utrecht University), prof. dr. R.J. (Roland) Pieters (Utrecht University)

Effectieve behandeling van bacteriële infecties wordt bedreigd door de toenemende resistentie tegen antibiotica. Bovendien is de behandeling van een infectie met een resistente bacterie complex, langdurig en met grote kans op ernstige bijwerkingen. De ontwikkeling en gebruik van alternatieve middelen is dus dringend nodig. Wij gaan onderzoeken of een specifieke groep van suikers, die gezondheidsbevorderend zijn voor de darmen, ingezet kunnen worden als alternatieve antibiotica voor de behandeling van luchtweginfecties bij de mens. Eerst testen we in-vitro welke suikers de bacteriën het beste kunnen doden en/of gevoeliger maken voor de standaard antibiotica. Daarna zullen we het effect op bacteriën ex-vivo meten in mini-longen, en tenslotte in-vivo in een muismodel. We verwachten dat de behandeling van luchtweginfecties met deze suikers effectiever en met minder bijwerkingen zal zijn dan met de huidige antibiotica.

Effective treatment of bacterial infections is threatened by increasing rates of antibiotic resistance. In addition, treatment of an infection by a resistant bacterium is complex, lengthy, and a high risk of serious side effects. Development and implementation of alternative approaches is thus urgently needed. We will investigate whether a specific group of sugars that are health-promoting for the intestine, can be used as alternative antibiotics to treat airway infections in humans. First, we test in vitro which sugars can best kill the bacteria and/or make them more sensitive to the standard antibiotics. Then we will measure the effect on bacteria ex-vivo in mini-lungs, and finally in-vivo in a mouse model. We expect treatment of respiratory infections with these sugars to be more effective and with fewer side effects than with current antibiotics.

---

### **A translational study towards the understanding of the role of the dopamine and serotonin systems in drug use motives**

prof. dr. J.R. (Judith) Homberg (Radboud UMC), prof. dr. A. (Arnt) Schellekens (Radboud UMC), prof. dr. J. (Jan) Booij (Amsterdam UMC / Radboud UMC)

Drugverslaving is een chronische hersenziekte welke zich ontwikkelt over tijd en wordt gekenmerkt door grote klinische heterogeniteit, waardoor behandelingen niet voor alle patiënten effectief zijn. De heterogeniteit wordt onder andere veroorzaakt door andere psychiatrische condities die gepaard gaan met drugverslaving alsmede sociale factoren. Dit leidt tot individuele verschillen in motieven om drugs te gebruiken, zoals compulsief, impulsief, en negatieve urgentie gedreven gebruik. Deze motieven zijn emotie gedreven, waarbij de dopamine en serotonine systemen een belangrijke rol spelen. In dit project combineren de onderzoekers patiënt en proefdieronderzoek om te begrijpen hoe de dopamine en serotonine systemen in de hersenen tezamen bijdragen aan motieven voor drug gebruik en hoe deze systemen en motieven veranderen over tijd. Dit levert biomarkers waarmee bestaande medicamenteuze behandelingen beter afgestemd kunnen worden op de individuele patiënt.

Drug addiction is a chronic brain disorder that develops over time and is characterized by clinical heterogeneity, which means that treatments are not effective for all patients. The heterogeneity is caused, among other things, by other psychiatric conditions associated with drug addiction as well as social factors. This leads to individual differences in motives to use drugs, such as compulsive-, impulsive-, and negative urgency-driven use. These motives are emotion driven, which are strongly dependent on the dopamine and serotonin systems. In this project, the researchers combine patient and animal research to understand how the dopamine and serotonin systems in the brain contribute to motives for drug use and how the systems and motives change over time. This provides biomarkers to tailor existing drug treatments better to the individual patient.

---

### **ADHERE – ADHESives for Restoration of Emphysema**

prof. dr. J.K. (Janette) Kay Burgess (UMC Groningen), prof. dr. D.J. (Dirk Jan) Slebos (UMC Groningen), prof. dr. J. (Jeroen) Leijten (University of Twente)

COPD is een ernstige longziekte waarbij patiënten moeite hebben met ademen. Het is momenteel niet mogelijk om COPD te genezen en alle behandelingen zijn gericht op het verminderen van klachten en het verbeteren van levenskwaliteit. Al deze behandelingen zijn echter maar matig effectief. Een groot probleem in COPD is dat in het beschadigde longweefsel lucht ophoopt die niet meer uitgedemd kan worden. Door de opgeblazen longen blijft er minder ruimte over voor onbeschadigde longdelen om efficiënt te ademen. Het verwijderen van opgeblazen longdelen is een succesvolle maar invasieve behandeling. In dit project willen wij een minder invasieve behandeling voor COPD patiënten ontwikkelen. Wij willen een longweefsel-lijm produceren, testen en optimaliseren die bronchoscopisch ingebracht kan worden en beschadigde longdelen aan elkaar verlijmt zodat er geen luchtophoping kan plaatsvinden, resulterend in een afname van de kortademigheid en betere kwaliteit van leven voor de patiënt.

COPD is a severe lung disease that causes patients to experience disabling problems with breathing. To date, no curative treatments are available for COPD patients and all treatments are focused on reducing symptoms and increasing quality of life. However, these treatments are marginally effective. One major issue in COPD is hyperinflation of destructed lung tissue, which prevents more healthy areas of the lungs to efficiently breath. Surgical removal of hyperinflated, destructed lung areas is a successful, yet invasive and risky treatment. In ADHERE, we will develop a less invasive treatment option for COPD patients. Specifically, we will produce, test, and optimize a lung tissue-glue that can be administered in the lung using a minor invasive endoscopic (non-surgical) approach. This novel bioadhesive will glue pieces of destructed lung tissue together to prevent air from getting trapped in the lungs and thus relieve the patients' symptoms and increase their quality of life.

---

**Application of advanced therapeutics to prevent stenosis of arteriovenous fistulas in renal dialysis**

prof. dr. A.H.B (Andrew) Baker (Maastricht University), dr. M.R. (Margreet) de Vries (Leiden UMC), prof. dr. J.I. (Joris) Rotmans (Leiden UMC)

Wereldwijd worden er naar schatting 3 miljoen patiënten met eindstadium nierfalen behandeld met hemodialyse om in leven te blijven. Voor hemodialyse is toegang tot de bloedvaten nodig om het bloed van de patiënt naar het dialyse-apparaat te transporteren. Een arteriovenous fistula (AVF), waarbij een slagader direct wordt verbonden aan een ader, wordt daarom chirurgisch gecreëerd, meestal in de arm. Deze interventie faalt echter vaak, wat een enorm klinisch probleem geeft voor deze patiëntenpopulatie. Dit probleem zal komende jaren alleen maar toenemen vanwege een toename van patiënten met diabetes en eindstadium nierfalen. Therapieën om AVF-falen te voorkomen ontbreken omdat het onduidelijk is waarom de AVF faalt. Daarom willen wij dit proces beter begrijpen, om deze kennis te gebruiken om therapieën te ontwikkelen en toe te dienen ten tijde van AVF-chirurgie om AVF-falen te voorkomen. Dit zal ervoor zorgen dat de uitkomsten van AVF-chirurgie verbeteren.

Worldwide, approximately 3 million patients with end stage renal disease are being treated with hemodialysis in order to stay alive. Hemodialysis requires vascular access through which the blood is transported between the dialysis machine and the patient. An arteriovenous fistula (AVF) is created surgically, in which an artery is directly connected to an adjacent vein, most frequently in the arm. However, these interventions frequently fail, stopping the use of the AVF, a major clinical problem. The magnitude will rise in the next decades with increasing numbers of patients suffering from end stage renal disease and diabetes mellitus. How AVF failure occurs is unknown and current therapies do not target the reason for failure. We aim to understand the process and, in turn, use this knowledge to create new therapies that can be given at the time of AVF creation to prevent the failure. This will lead to improved AVF performance.

---

**Biomarking the brain: the conceptual, clinical and societal implications of the turn to biomarkers for brain disease**

prof. dr. M. (Marianne) Boenink (Radboud UMC), prof. dr. E. (Edo) Richard (Radboud UMC), prof. dr. H. (Harro) van Lente (Maastricht University)

Zogeheten 'biomarker testen' worden steeds vaker gebruikt bij de zorg voor hersenziektes als Multiple Sclerose, de ziekte van Alzheimer of Parkinson. Zulke testen kunnen helpen een ziekte eerder vast te stellen, of te bepalen of een behandeling aanslaat. Ze hebben ook andere gevolgen. Met afwijkende biomarkers kan je een ziekte hebben zonder klachten te hebben. Dit heeft invloed op hoe patiënten hun gezondheid beleven en hun leven inrichten, en op hoe de samenleving tegen een ziekte aankijkt. Deze bredere gevolgen worden meestal niet meegenomen bij de beslissing een nieuwe biomarkertest te gebruiken. Dit project onderzoekt de gevolgen van biomarkertesten voor de scheidslijn tussen gezondheid en ziekte, voor patiënten, de zorg en de samenleving als geheel. Met deze nieuwe kennis zullen we (1) medische professionals helpen die moeten besluiten over het gebruik van nieuwe biomarker tests, en (2) patiënten en artsen helpen die moeten beslissen of ze zulke tests willen gebruiken.

Tests to measure biological functioning (called 'biomarkers') are increasingly used in healthcare for brain diseases like Multiple Sclerosis, Alzheimer's and Parkinson's disease. Such tests promise to improve the prediction, diagnosis, or prognosis of disease, and to help select and monitor therapy. However, they also have implications for how tested individuals perceive their health and their life, and for the costs and organization of healthcare. These broader implications are hardly included in decisions whether to use such tests. This project, therefore, investigates how the introduction of biomarker tests for brain disease changes the way we think about health and disease, and how it affects patients, healthcare and society. The insights gained will be used to develop materials to support (1) medical professionals deciding whether to include novel biomarker tests in clinical guidelines and (2) patients and clinicians considering whether to use such biomarker tests.

---

**Breast milk extracellular vesicles for baby brains (EV4BB): Deciphering and exploiting the anti-inflammatory and regenerative effects on brain cells**

prof. dr. M.H.M. (Marca Henriette Michaela) Wauben (Utrecht University), dr. C.G.M. (Caroline) de Theije (UMC Utrecht), prof. dr. M.J.N.L. (Manon) Benders (UMC Utrecht)

Extreem te vroeg geboren baby's hebben een grote kans op het ontwikkelen van levenslange beperkingen als gevolg van hersenschade. Er zijn er geen therapieën voorhanden om dit te behandelen. Moedermelk heeft een gunstig effect op hersenontwikkeling van te vroeg geboren baby's. Melk bevat door cellen geproduceerde blaasjes die daaraan kunnen bijdragen. Effecten van deze melkblaasjes op de hersenen zijn echter nooit onderzocht. Door het bestuderen van effecten van melkblaasjes op hersencellen in kweekschalmpjes en op hersenschade in pasgeboren muizen willen we het werkingsmechanisme van melkblaasjes ontrafelen. Verder onderzoeken we of toediening van melkblaasjes van de eigen moeder in de neus van te vroeg geboren baby's met hersenletsel haalbaar en veilig is. Op basis hiervan willen we een protocol ontwikkelen voor een eerste klinische studie naar de effecten van het toedienen van melkblaasjes in de neus van te vroeg geboren kinderen op de ontwikkeling van hersenschade.

Extreme preterm-born infants are vulnerable to develop life-long impairments that result from brain injury. As no therapies exist, new treatments are needed. Human milk benefits preterm brain development. Milk contains cell-derived vesicles that beneficially affect development of the new-born. The effects of milk-vesicles on the brain have never been investigated. In this project we investigate whether application of milk-vesicles via the nose is a potential therapy for brain injury in the preterm infant. By studying the effects of milk-vesicles on different brain cells in a dish and on the treatment of preterm brain injury in mice, we aim to unravel the working mechanism of milk-vesicles. By assessing the feasibility and safety of mother's own milk-vesicle administration in the nose of preterm infants with brain injury, we expect to deliver a protocol for the first-in-human trial to define the effects of intranasal milk-vesicle therapy on preterm brain injury.

---

**Care2report, the development and testing of automated medical visit summarization as integrated solution to enhance time with patients and reduce administrative burden in clinical geriatrics**

prof. dr. A.M. (Sandra) van Dulmen (Nivel), prof. dr. S. (Sjaak) Brinkkemper (Utrecht University), prof. dr. Y. (Yvonne) Schoon (Radboud UMC)

Artsen moeten van elk gesprek met een patiënt een verslag maken. Dat kost veel tijd. Wanneer zo'n verslag automatisch gemaakt kan worden blijft er meer tijd over voor de patiënt. We willen een slim computersysteem ontwikkelen dat van gesprekken tussen artsen en patiënten automatisch een verslag maakt. We onderzoeken of dit werkt tijdens het eerste gesprek van oudere patiënten aan een arts in het ziekenhuis. Deze gesprekken duren lang, soms wel 2 uur. Het maken van een verslag kost een arts een half uur. Een automatisch verslag kan dus veel tijdswinst opleveren. We starten met het bouwen van het computersysteem. Dit noemen we Care2report. Dan onderzoeken we of Care2report goed werkt en tijd voor arts en patiënt oplevert. Ook bekijken we of het systeem de administratietijd van artsen verkort en hoe het de inhoud van gesprekken tussen arts en patiënt beïnvloedt. Tenslotte gaan we na onder welke voorwaarden andere zorgverleners Care2report zouden kunnen gebruiken.

Physicians have to make a report of every patient visit. This is very time-consuming. Automated summarization of medical visits could decrease the administrative burden of clinical documentation and leaves more time to spend on patients. In this study, we will investigate whether automated summarization of long geriatric outpatient visits (1.5-2 hrs) is possible and reliable. In addition, we will investigate whether it enhances visit outcomes and if it is useful in other healthcare settings. We will build the software system Care2report up to a minimal viable product guided by the standard geriatric visit protocol, i.e. Comprehensive Geriatric Assessment. Then, the Care2report prototype is tested on effectiveness on summarization time, visit length, objective report quality, administrative burden, communication quality and patient outcomes. Finally, we explore what ethical and practical conditions should be fulfilled to allow other healthcare providers to benefit from Care2report.

---

**Cilia-MT-Dysregulation - Scrutinizing defective regulation of ciliary microtubule dynamics in ciliopathies towards identification of druggable targets**

prof. dr. ir. R. (Ronald) Roepman (Radboud UMC), prof. dr. A. S. (Anna) Akhmanova (Utrecht University)

Cilia zijn een soort langwerpige voelsprieten van onze cellen, belangrijk voor het opvangen en doorgeven van signalen. Gendefecten die de werking van cilia verstoren kunnen leiden tot ernstige erfelijke ziekten, de ciliopathieën. Hierbij zijn vaak meerdere organen aangedaan, zoals het netvlies, de nieren en de hersenen. Wij gaan onderzoeken hoe een verstoring van factoren die de vorming en het onderhoud van het cytoskelet van de cilia reguleren, kan bijdragen aan het ontstaan van deze ziekten. We willen biochemische studies van dit cytoskelet combineren met studies hiervan in cellen en in hersen-organoïden, een soort model van hersenweefsel. We willen uiteindelijk bepalen of bepaalde medicijnen, die al gebruikt worden bij de behandeling van o.a. kanker, ontstekingen, en maagzweren, mogelijk de verstoorde ciliumfunctie kunnen compenseren. Deze kennis kan ingezet worden bij de ontwikkeling van momenteel nog ontbrekende therapieën.

Defects in tiny cellular protrusions called cilia cause severe human disorders, ciliopathies, that affect the development and function of multiple organs such as the brain, kidneys and retina. In this project, we will combine biochemical assays with work in cells and a cultured brain tissue model to investigate the underlying molecular mechanisms. We will focus on a group of factors that control the formation and maintenance of the inner skeleton of cilia. Based on our preliminary data, we will also investigate approaches for pharmacological intervention. In particular, we will explore whether specific compounds currently used to treat cancer and inflammation, or gastritis and peptic ulcers can compensate for the loss or dysfunction of ciliary regulators. We expect that the knowledge that we will obtain will help to devise therapeutic strategies for these currently incurable diseases.

---

**Coenzyme A & MEmbrane Lipids; an Opportunity for Treatment. Acronym: CAMELOT**

prof. O.C.M. (Ody) Sibon (UMC Groningen), dr. A.I.P.M. (Toon) de Kroon (Utrecht University)

Coenzym A (CoA) speelt een belangrijke rol in stofwisselingsprocessen in ons lichaam. Darmcellen nemen vitamine B5 (vitB5) op met een vitB5 transporteiwit en zetten dit om in CoA. Patiënten die door een erfelijke aandoening het CoA niet goed kunnen maken vanuit vitB5 zijn ernstig ziek. Onlangs is gevonden dat synthetisch gemaakte CoA-achtige stoffen de symptomen van diersmodellen voor deze ziekten verlichten. Het is niet bekend hoe cellen deze alternatieven voor vitB5 opnemen en of dat ook gebeurt in menselijke cellen. Recentelijk is gevonden door onderzoeksgroep 1 van dit project dat mogelijk de vetten van de plasmamembraan een belangrijke rol spelen bij de opname van deze alternatieven voor vitB5. Terwijl onderzoeksgroep 2 onafhankelijk hiervan heeft laten zien dat juist deze vetten veranderen als er iets verandert in de CoA huishouding. Beide onderzoeksgroepen trekken nu gezamenlijk op om deze complexe wisselwerking te begrijpen om zo de CoA gerelateerde ziekten te kunnen behandelen.

Coenzyme A (CoA) is essential for many metabolic reactions. Cells of our digestive tract take up vitamin B5 via a specific transporter protein, and within the cells, vitamin B5 is converted into CoA. Patients with genetic defects in the conversion of vitamin B5 to CoA, suffer from severe CoA-related diseases. Animal models of these diseases have shown that symptoms improve when synthetic alternatives for vitamin B5 are provided via the food. How these alternatives are taken up by cells and whether this also occurs in human cells remains unknown. Recent data of research group-1 of this project suggest that plasma membrane lipid composition plays a role in the uptake of vitamin B5 alternatives. Independently, research group-2 demonstrated that membrane lipids are affected by changes in CoA-metabolism. Here both groups join forces to understand the complex interrelationship between CoA and membrane lipids in order to develop treatments for CoA-linked diseases.

---

**Crowning chromosomes: The fibrous corona in maintenance of genome stability in oocytes and early embryos**

prof. dr. G.J.P.L. (Geert) Kops (KNAW), dr. M. (Marta) de Ruijter-Villani (Utrecht University), dr. T. (Takashi) Hiiragi (KNAW)

Een op de vijf paren heeft moeite om kinderen te verwekken. Deze paren nemen vaak hun toevlucht tot geassisteerde voortplanting en in-vitrofertilisatie (IVF). Echter, 70% van de IVF-pogingen is onsuccesvol. De voornaamste oorzaak hiervan is aneuploidie, een onjuist aantal chromosomen in de embryonale cellen. In dit project zullen de onderzoekers het ontstaan van aneuploidie in de vroege menselijke ontwikkeling bestuderen, door het combineren van expertise op het gebied van moleculaire mechanismen van aneuploidie in kanker, klinische embryologie, en geavanceerde microscopische visualisatie van embryonale ontwikkeling. Hiervoor zullen zij gebruik maken van oöcyten en vroege embryo's van koeien, die sterk lijken op die van de mens. De resultaten kunnen bijdragen tot toekomstige strategieën om aneuploidie in vroege in vitro-embryo's te voorkomen.

One in five couples has difficulty conceiving children. These couples often resort to assisted reproduction and in vitro fertilization (IVF). However, 70% of IVF attempts are unsuccessful. The main cause of this is aneuploidy, an incorrect number of chromosomes in the embryonic cells. In this project, the researchers will study the origin of aneuploidy in early human development, by combining expertise in molecular mechanisms of aneuploidy in cancer, clinical embryology, and advanced microscopic visualization of embryonic development. To this end, they will use oocytes and early embryos from cows, which closely resemble those of humans. The results may contribute to future strategies to prevent aneuploidy in early in vitro embryos.

---

**Genito-pelvic pain: towards a biopsychosocial, ecologically valid research and treatment model**

prof. dr. M.L. (Madelon) Peters (Maastricht University), dr. J. (Rong-Hao) Liang (TU Eindhoven), dr. J.W.M. (Jacques) Maas (Maastricht UMC), dr. M.V.E. (Marieke) Dewitte (Maastricht University), prof. dr. S. (Steffi) Knorn (Technische Universität Berlin)

Pijn in het genitale gebied is een veel voorkomende en invaliderende aandoening bij vrouwen. De diagnose komt vaak laat, en veel behandeling zijn ineffectief. Dit project wil de kennis over deze aandoening vergroten en een effectieve en patient-vriendelijke behandeling ontwikkelen door multidisciplinaire samenwerking. De specifieke doelstellingen van het project zijn (1) bestuderen hoe biopsychosociale processen leiden tot genitale pijn; (2) het onderzoek verder te brengen door instrumenten te gebruiken die de onderliggende fysiologische processen in kaart kunnen brengen; (3) het identificeren van gedeelde factoren die bij verschillende genitale pijn-aandoeningen een rol spelen; (5) Het ontwikkelen en testen van patiënt-vriendelijke draagbare (M-health) instrumenten zodat metingen en behandeling thuis kunnen plaatsvinden. Het integratieve pijnmodel dat we in dit project onderzoeken wil het gat tussen biopsychosociale theorie en klinische praktijk dichten en behandelopties vergroten.

Pain in the genital region is a prevalent and disabling health condition in women. Diagnosis is often delayed and treatment ineffective. The current project seeks to increase the understanding of this condition and develop an evidence-based and patient-friendly treatment through multidisciplinary collaboration. The specific aims of the project are to (1) study how biopsychosocial processes may lead to genital pain; (2) advance research by using instruments that allow assessment of key physiological processes; (3) identify common factors across different genital pain conditions; (5) move from clinic to home by developing and testing user-friendly wearable instruments (M-health applications). The integrative pain model proposed in this project will maximize therapeutic benefits and expand treatment options, and thereby close the gap between biopsychosocial theory and practice, ultimately leading towards developing concrete clinical guidelines.

---

**HEALTHPATH; Healthy Pathways to Retirement among Dutch workers; an interdisciplinary perspective**

prof. dr. M. (Martijn) Huisman (Amsterdam UMC), prof. dr. C.R.L. (Cecile) Boot (VUmc), prof. dr. K. (Kene) Henkens (NIDI-KNAW)

Individuele kwetsbaarheden, zoals gezondheidsgerelateerd gedrag en stress, kunnen ertoe leiden dat sommige oudere werknemers met gezondheidsproblemen tot hun pensioen moeten werken. Anderen hebben daar minder of geen last van. De vraag die in dit project centraal staat is in welke mate beleid van de sector en van de organisatie waarin men werkt bijdraagt aan de kansen van individuele werknemers op een gezond traject naar pensioen. We besteden onder anderen aandacht aan kenmerken die met name zijn gericht op het verminderen van de werklast voor oudere werknemers en het bevorderen van flexibiliteit van het werk. We passen zowel kwantitatieve en kwalitatieve onderzoeksmethoden toe: we maken gebruik van vragenlijstonderzoeken bij grote hoeveelheden Nederlanders, van registratiegegevens en van diepte interviews met vertegenwoordigers van werkgevers en werknemersorganisatie en met werkgevers en werknemers zelf. Belanghebbenden denken mee tijdens alle fasen van het project.

Individual vulnerabilities like health-related behaviour and stress may predispose some older workers to experience unhealthy pathways to retirement, while others will not encounter many health problems before retirement. This project aims to answer the question to what extent policies and practices of the sector and of the organisation that people work in contribute to the chances of individual employees to experience healthy pathways to retirement. Among others, we investigate the role of policies and practices at the sector level and organisational level that are aimed to reduce workload for older employees and to improve flexibility of work. We use both quantitative and qualitative methods of research; from large-scale survey research, use of registry data and in-depth interviews with representatives of employers and employees as well. Representatives of stakeholder groups are involved in all phases of the project.

---

**How LRRK2 affect neuron-microglia communication in Parkinson's disease**

prof. dr. H.W.G.M. (Erik) Boddeke (UMC Groningen), prof. dr. A.K. (Arjan) Kortholt (UMC Groningen), prof. dr. A.M.D. (Amalia) Dolga (UMC Groningen)

Een recente hypothese wijst erop dat bij de ziekte van Parkinson (PD), inflammatie en cel metabolisme een belangrijke rol hebben in specifieke hersencellen (neuronen en microglia). LRRK2 heeft een essentiële rol in de ontwikkeling van PD, maar het moleculaire mechanisme en de functie van LRRK2 in immuun cellen zijn grotendeels onbekend. In dit project combineren we de expertise van het Boddeke lab, Dolga lab and Kortholt lab om de complexe regulatie, lokalisatie en functie van LRRK2 te onderzoeken tijdens inflammatie en metabolisme in PD. We ontwikkelen en gebruiken een set van unieke tools om de functie van LRRK2 te bestuderen in van patiënten afkomstige iPSC-gedifferentieerde hersencellen. Ons innovatief onderzoek zal nieuwe inzichten geven in PD pathologie, de werking van een nieuwe set van anti-LRRK2 stoffen laten zien en levert een nieuw modelstelsel voor het testen van toekomstige medicijnen.

An emerging hypothesis in Parkinson's Disease points towards a critical role of inflammation and cell metabolism in specific brain cells such as microglia and neurons. Leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) is considered as an essential player in PD pathogenesis, however the exact role of LRRK2 in immune cells is still not well understood. In the current proposal we will combine the excellent expertise of the Boddeke lab, Dolga lab and Kortholt lab to characterize the complex activation mechanism, localization and function of LRRK2 in immunity and cell metabolism in PD. We will develop and use a set of unique tools to get detailed insight in the function of LRRK2 in iPSC-derived brain cells (microglia and neurons). Our innovative science will expand our understanding of PD pathology, will generate the proof of principle of novel compound targeting LRRK2 and will provide a novel model for testing future therapies.

---

**InterAction between the brain hemispheres – key to motor recovery after stroke**

prof. dr. R.M. (Rick) Dijkhuizen (UMC Utrecht), dr. H. (Huub) Maas (VU Amsterdam), prof. dr. J. (Jeannette) Hofmeijer (University of Twente)

Na een beroerte is de communicatie tussen de hersenhelften verstoord. Daardoor herstellen patiënten minder goed. In dit project worden oorzaak en gevolg van de verstoorde communicatie onderzocht. Dat gebeurt op microscopisch niveau in rattenhersenen en door metingen aan patiëntenhersenen. Aansluitend wordt onderzocht of hersenstimulatie de verstoring kan opheffen en daarmee arm- en handfunctie kan verbeteren.

Communication between the brain hemispheres is disturbed after stroke. Consequently, patients recover suboptimally. This project investigates cause and effect of disturbed signal transmission; in individual cell connections in rat brain as well as in complex brain networks in patients. Furthermore, the researchers test if brain stimulation can neutralize the disruption and thereby improve arm and hand function.

---

**Maintaining intrinsic capacity in an optimal environment to increase healthy ageing: combining population-based data with experiments in a living lab**

dr. N.M. (Natasja) van Schoor (VUMC), dr. L.A. (Laura) Schaap (VU Amsterdam), dr. V.G.M. (Vincent) Francois-Lavet (VU Amsterdam), prof. dr. M.M.R. (Miriam) Vollenbroek-Hutten (University of Twente)

Gezond ouder worden, door de Wereldgezondheidsorganisatie gedefinieerd als het proces van het ontwikkelen en behouden van functioneel vermogen, hangt af van de intrinsieke capaciteit van een persoon en van de omgeving waarin de persoon leeft. In dit project onderzoeken we hoe intrinsieke capaciteit (een maat voor alle fysieke en mentale capaciteiten van een persoon) verandert tijdens het ouder worden, welke trajecten kunnen worden geïdentificeerd en hoe deze gerelateerd zijn aan functioneel vermogen. Vervolgens onderzoeken we de rol van de woon- en buurtomgeving in relatie tot functioneel vermogen, en van de persoon-omgeving fit, rekening houdend met de voorkeuren en het compenserend gedrag van ouderen bij zowel thuiswonende oudere volwassenen als in een gecontroleerde setting. Deze nieuwe kennis geeft aanknopingspunten voor onderzoekers en de klinische praktijk over het gebruik van intrinsieke capaciteit voor behoud van functioneel vermogen en bevordering van gezond ouder worden.

Healthy ageing, defined by the World Health Organization as the process of developing and maintaining the functional ability, depends on a person's intrinsic capacity and on the environment the person lives in. In this project we investigate how intrinsic capacity (a composite measure of all physical and mental capacities of a person) changes during ageing, which trajectories can be identified, and how they relate to functional ability. Next, we will investigate the role of the in-home and neighbourhood environment in relation to functional ability using machine-learning and longitudinal analyses techniques. Then, we will study the person-environment fit, taking into account the preferences and compensatory behaviour of older adults in a free-living as well as in a controlled setting. This project will generate important new knowledge for the use of the intrinsic capacity model in research and in clinical practice to maintain functional ability and promote healthy ageing.

---



**MetaCor: targeting dilated cardiomyopathy at its core**

prof. dr. S.R.B. (Stephane) Heymans (Maastricht UMC), prof. dr. ir. E.A.L. (Erik) Biessen (Maastricht University)

In Nederland lijden 80.000 mensen aan gedilateerde cardiomyopathie (DCM), die levensbedreigende ritmestoornissen en hartfalen veroorzaakt, vaak op jonge leeftijd, met grote emotionele en economische gevolgen. Minder dan de helft van de patiënten reageert op de huidige standaardbehandeling. Zoals we recent hebben aangetoond, is DCM een heterogene ziekte, waarbij erfelijke vorm gekenmerkt wordt door metabole veranderingen. Onduidelijk is of deze metabole veranderingen direct leiden tot fibrose en ontsteking, of indirect, via bepaalde celtypen in het hart, de macrofaag, waarvan bekend is dat ze fibrose, ontsteking en hartfuncties controleren. We zullen, gebruik makend van onze expertise in macrofaagbiologie (Biessen) en in klinische DCM pathofysiologie (Heymans) en van geavanceerde single-cell technologie, antwoord geven op deze kernvraag en nieuwe therapeutische doelwitten definiëren voor behandeling van genetische DCM.

In the Netherlands, over 80,000 people suffer from dilated cardiomyopathy (DCM), a disease that causes life-threatening arrhythmias and heart failure, often at a young age, with major emotional and economic consequences. Less than half of the patients respond to current standard treatment. As we have recently shown, DCM is a heterogeneous disease, with a hereditary form characterised by metabolic changes. It is unclear whether these metabolic changes lead directly to fibrosis and inflammation, or indirectly, via certain cell types in the heart, the macrophage, which are known to control fibrosis, inflammation and cardiac functions. Using our expertise in macrophage biology (Biessen) and in clinical DCM pathophysiology (Heymans) and advanced single-cell technology, we will answer this key question and define new therapeutic targets for treatment of genetic DCM.

---

**Microbiome-mitochondrial interactions impact neuronal circuits and gut-brain connections in Parkinson's disease**

prof. dr. B.R. (Bastiaan) Bloem (Radboud UMC), dr. J.T. (Joanne) Trinh (University of Luebeck), prof. dr. R. (Rejko) Krüger (University of Luxembourg)

De ziekte van Parkinson is wereldwijd de snelst groeiende neurologische aandoening. Medicamenteuze behandeling met levodopa is de belangrijkste therapie, maar biedt slechts gedeeltelijke symptomatische verlichting. Bovendien kan de ziekteprogressie niet worden gestopt. De ontwikkeling van nieuwe therapieën die de ziekteprogressie kunnen vertragen wordt geremd door gebrek aan gedetailleerde kennis van de onderliggende ziektemechanismen. Belangrijk is dat waarschijnlijk meerdere mechanismen bijdragen aan het ontstaan van Parkinson, maar we weten niet hoe deze op elkaar inwerken bij een individuele patiënt. Wij kiezen een nieuwe benadering om deze complexiteit aan te pakken, door meerdere mechanismen tegelijk te bestuderen, evenals hun interactie. Wij gaan de samenstelling van darmbacteriën, de aanwezigheid van ontstekingen en het functioneren van onze 'energiecentrales' (mitochondriën) bestuderen. Ons doel is om een basis te creëren voor nieuwe gepersonaliseerde behandelingen.

Parkinson's disease (PD) is the fastest growing neurological disease worldwide. Drug treatment with levodopa is the mainstay of treatment, but offers only partial symptomatic relief. Moreover, disease progression cannot be stopped. Development of novel therapies aimed at slowing disease progression is hampered by the lack of detailed knowledge of the underlying disease mechanisms. Importantly, multiple mechanisms likely contribute to causing PD, but we do not know how these different mechanisms interact within an individual patient. We offer a new, comprehensive approach to tackle the complexity of PD, by studying multiple disease mechanisms simultaneously, as well as their interaction. We will use well characterized cohorts to study the composition of bacteria in the gut, the presence of signals of metabolism and inflammation in blood, and the function of the energy-generating machinery of our body: the mitochondria. Our aim is to offer a basis for new personalized treatments.

---

**Modelling neurodevelopmental defects and mosaicism in CdLS using human brain organoids**

dr. K.S. (Kerstin) Wendt (Erasmus MC), dr. D.L.C. (Debbie) Van den Berg (Erasmus MC), dr. M. (Mehrnaz) Ghazvini (Erasmus MC), dr. S.A. (Sylvia) Huisman (Amsterdam UMC)

Ons brein verwerkt informatie en bepaalt ons dagelijks functioneren. Het bouwen van een brein vereist grote precisie in het aanmaken en migreren van zenuwcellen. De onderzoekers zullen menselijke minibreinen bouwen om te analyseren wat er misgaat als een belangrijke regulator van onze genen niet goed functioneert.

Our brain processes information and controls our day to day life. Building this complex structure requires great precision in the generation and migration of nerve cells. The researchers will build human brains in a dish to analyse what goes wrong when an important regulator of our genes misfunctions.

---

**Optimizing long-term treatment in ADHD: neurobiological and behavioral consequences of prolonged methylphenidate use**

prof. dr. P.J. (Pieter) Hoekstra (UMC Groningen), dr. A.G. (Anouk) Schranke (Amsterdam UMC), dr. L. (Linda) Douw (Amsterdam UMC), dr. T. (Tommy) Pattij (Amsterdam UMC), prof. dr. M.E. (Marieke) Timmerman (University of Groningen), prof. dr. T.J. (Taco) de Vries (Amsterdam UMC)

Veel kinderen gebruiken langdurig ADHD medicatie. Bij de start van de behandeling helpt medicatie meestal goed. Of medicatie echt ook op lange termijn helpt en wat dit doet op de hersenen is niet goed bekend. Er zijn aanwijzingen dat na langdurig gebruik tolerantie voor de medicatie kan optreden. We gaan de langetermijneffecten van ADHD medicatie onderzoeken bij kinderen, jongeren en jong volwassenen met ADHD, door gebruik te maken van hersenscans en computertaken. Ook kijken we naar de effecten in de hersenen van ratten van verschillende leeftijden. Dit onderzoek leert ons hoe de hersenen reageren op langdurig gebruik van ADHD medicatie. Hiermee kunnen we in de toekomst het gebruik van ADHD medicatie verbeteren.

Many children take long-term ADHD medication. At the start of the treatment, medication is often effective. Whether medication also helps on the long run is unknown. We also do not know the long-term effects of ADHD medication on the brain. This study helps understand how the brain responds to long-term use of ADHD medication. We will study this in children, adolescents, and young adults, by using brain imaging and computer tasks. We will also investigate medication effects in the brains of rats of different ages. The knowledge derived from this proposal will increase the understanding of the benefits and risks of long-term pharmacological treatment of ADHD.

---

---

### **Selective mutant huntingtin lowering using a ubiquitin toolbox to identify and manipulate involved enzymes**

prof. dr. E.A.J. (Eric) Reits (Amsterdam UMC, UvA), dr. M.P.C. (Monique) Mulder (Leiden UMC)

De ziekte van Huntington is een erfelijke hersenziekte gekenmerkt door de symptomen van Alzheimer, Parkinson en ALS, en wordt veroorzaakt door een DNA mutatie waardoor er een gemuteerd huntingtin eiwit ontstaat dat eiwitklontering vormt in de hersenen. Er is geen geneesmiddel die de ziekte voorkomt of afremt. Ons eerdere onderzoek heeft aangetoond dat de vuilnismannen in de cel die verantwoordelijk zijn voor het opruimen van verkeerde eiwitten weliswaar nog steeds goed functioneren, maar dat de herkenning en markering van het gemuteerde huntingtin eiwit voor afbraak niet efficiënt verloopt. Door het combineren van de expertises van twee onderzoeksgroepen willen we enzymen betrokken bij de markering van het mutante huntingtin eiwit voor afbraak identificeren en 'bijsturen', hun werkingsmechanisme en specificiteit onderzoeken in gekweekte menselijke hersencellen, en stoffen vinden die de effectiviteit van deze enzymen verbeteren en daarmee klonteringen voorkomen.

Huntington's Disease (HD) is an inherited neurodegenerative disorder hallmarked by the symptoms of Alzheimer, Parkinson and ALS. The disease is caused by a genetic mutation in the DNA resulting in an aggregation-prone mutant huntingtin protein in the brain. There is no cure to delay or prevent HD. Recently, we showed that the garbage men in the cell responsible for recycling old and incorrect proteins are still functional in HD, but that recognition and marking for degradation of the mutant huntingtin protein is inefficient. By combining the expertise's of two research groups we aim to identify and manipulate enzymes involved, defining their working mechanisms and specificity in cultured human neuronal cells, and identify strategies to improve their effectiveness towards the mutant huntingtin protein. Improving degradation of the mutant protein prior to aggregation represents a novel therapeutic strategy to delay or prevent onset of this devastating disease.

---

### **SPIDERR - Support care Precision through Improved Decision making with Enhanced Real world data for patients with Rheumatic complaints**

prof. dr. T.W.J. (Tom) Huizinga (Leiden UMC), dr. D. (Dennis) Mook-Kanamori (Leiden UMC), dr. ir. E.B. (Erik) van den Akker (Leiden UMC/TU Delft), dr. R. (Rachel) Knevel (Leiden UMC), prof. dr. E.W. (Ewout) Steyerberg (Leiden UMC), prof. dr. M.E. (Mattijs) Numans (Leiden UMC), prof. dr. M.J.T. (Marcel) Reinders (Leiden UMC/TU Delft), prof. dr. S. (Saskia) le Cessie (Leiden UMC)

De weg van spier- en gewrichtspijn naar diagnose en succesvolle behandeling is vaak lang en frustrerend. SPIDERR zal de diagnose versnellen, de ontwikkeling van chronische reumatische autoimmunitet voorspellen en nieuwe risico- en beschermende factoren detecteren. We hebben gegevens van meer dan 1,1 miljoen mensen en vele soorten gegevens (genetica, serologie, medische dossiers en zelfgerapporteerde symptomen).

Ons team (artsen, epidemiologie, statistiek en bioinformatica, ReumaNederland (patiëntenorganisatie), Elsa Science (softwarebedrijf)) zal:

- a. huidige kennis vertalen naar gebruiksvriendelijke (online) tools voor patiënten en artsen
- b. de complexiteit van ziekte ontwikkeling verhelderen met big data technieken

Dit zal ten goede komen aan:

- i. patiënten - ontwikkeling van eHealth-tools
- ii. artsen in 1e en 2e zorg - diagnostische beslis instrumenten
- iii. wetenschap - inzicht in ontwikkeling van reumatische ziektes

The road from muscle and joint pain to diagnosis and successful treatment is often long and frustrating. SPIDERR will accelerate diagnosis, predict the development of chronic rheumatic autoimmunity and detect new risk and protective factors. We have data from over 1.1 million people and many types of data (genetics, serology, medical records and self-reported symptoms).

Our team (doctors, epidemiology, statistics and bioinformatics, ReumaNederland (patient organization), Elsa Science (software company)) will:

- a. translate current knowledge into user-friendly (online) tools for patients and doctors
- b. clarify the complexity of disease development with big data techniques

This will benefit:

- i. patients - development of eHealth tools
- ii. doctors in 1st and 2nd care - diagnostic decision instruments
- iii. science - insight into the development of rheumatic diseases

### **Targeting metabolic pathways as treatment strategy in head and neck cancer**

prof. dr. R.H. (Ruud) Brakenhoff (Amsterdam UMC), dr. ir. J.R. (Jurgen) Haanstra (VU Amsterdam)

Kanker ontstaat door de accumulatie van (epi)genetische veranderingen, en daardoor ontstaan de karakteristieke eigenschappen van tumorcellen. Eén van die kenmerken die alle kankers delen is veranderde 'cellulaire energie': kankercellen herprogrammeren het metabolisme. Een bekend voorbeeld hiervan is een veranderd suikermetabolisme. Daardoor worden tumoren afhankelijk van suiker, en dit wordt in de kliniek gebruikt bij PET-beeldvorming. Hoofd-halskanker ontstaat in de slijmvliezen van de bovenste lucht- en voedselweg en 50% van de patiënten overlijdt aan de ziekte ondanks invasieve behandelingen. We hebben onlangs ontdekt dat deze tumoren hun metabole routes op een zeer ongebruikelijke wijze herprogrammeren. In dit project zullen we dit veranderde metabolische programma met computermodellen en laboratoriumexperimenten bestuderen. We onderzoeken waarom deze tumorcellen dat op deze manier doen, en hoe we dit kunnen benutten om de diagnose en behandeling van deze tumoren te verbeteren.

Cancer arises by the accumulation of genetic and epigenetic changes, causing the acquired capabilities of tumors, also coined as 'hallmarks of cancer'. Changed 'cellular energetics' is one of these hallmarks: cancer cells rewire their metabolism. A well-known rewiring strategy is a change in sugar metabolism. This makes tumors very dependent on glucose, which is employed in clinical practice by PET-imaging. Head and neck cancer arises in the mucosal linings of the upper-aerodigestive tract, and is an aggressive form of cancer: 50% of patients die of the disease despite invasive treatments. We recently discovered that these tumors rewire their metabolic program in a very remarkable way. In this project we will use computer models and laboratory experiments to study these new metabolic programs. We will investigate why these tumor cell reprogram their metabolism in this peculiar way and how we can exploit this to improve diagnosis and treatment of these tumors.

---

### **Tau-induced dysregulation of the Integrated Stress Response in memory engram cells**

dr. W. (Wiep) Schep (Amsterdam UMC), dr. M.C. (Michel) van den Oever (VU Amsterdam), dr. P. (Priyanka) Rao-Ruiz (VU Amsterdam)

Tijdens de ziekte van Alzheimer treedt geheugenverlies op. Klontering van het eiwit tau gaat hand in hand met geheugenverlies maar het is niet bekend hoe tau geheugen beïnvloedt. Het opslaan van een herinnering gebeurt door een kleine groep hersencellen, zogenaamde engram cellen. Geheugen wordt gevormd en opgeslagen door veranderingen in de niveaus van specifieke eiwitten. Een belangrijke rol is hierbij weggelegd voor de "Integrated Stress Response" die de niveaus van eiwitten reguleert. In dit project wordt onderzocht welke eiwitten door deze respons worden gereguleerd in engram cellen tijdens geheugenprocessen. Daarnaast wordt bestudeerd of tau klontjes tot geheugenverlies leiden door deze processen in engram cellen te verstoren. De resultaten van dit project geven inzicht in de moleculaire basis van het geheugen en hoe dit verstoord is in de ziekte van Alzheimer.

Memory loss occurs during Alzheimer's disease. Clumping of the protein tau accompanies memory loss, but it is not known how tau affects memory. Memory is stored by a small group of brain cells, so-called engram cells. Memories are formed and retrieved by changes in the levels of specific proteins. An important player in this process is the "Integrated Stress Response" which regulates the levels of proteins. This project will investigate which proteins are regulated by this response in engram cells during memory formation and retrieval. In addition, it will be studied whether tau clumps cause memory loss by disrupting these processes in engram cells. The results of this project provide insight into the molecular basis of memory and how this is disrupted in Alzheimer's disease.

---

**The NEOHEART study: redirecting the wound healing after myocardial infarction towards cardiac regeneration by combining mechanical and pharmacological support**

dr. W.M. (Matthijs) Blankesteyn (Maastricht University), dr. A.M. (Anke) Smits (Leiden UMC), P.Y.W. (Patricia) Dankers (TU Eindhoven)

Na een hartinfarct wordt een deel van de hartspiercellen vervangen door littekenweefsel. Dit littekenweefsel draagt niet bij aan de pompfunctie waardoor hartfalen kan ontstaan, een aandoening met een 5-jaars overleving van slechts 50%. De kerngedachte van dit projectvoorstel is dat we het reparatieproces van het hart na een infarct moeten bijsturen door de littekenvorming te verminderen en het natuurlijke herstelvermogen van het hart de kans te geven de schade te repareren. Recent onderzoek in zebrafissen toont namelijk aan dat hun hart dit natuurlijke herstelvermogen bezit, waardoor littekenvorming wordt voorkomen. Met een team van experts op het terrein van herstelprocessen (Dr. Smits en Dr. Blankesteyn) en biomaterialen (Prof. Dankers) gaan we een materiaal ontwikkelen dat enerzijds steun geeft aan het infarctgebied en zo scheuren voorkomt, en anderzijds geneesmiddelen vrijlaat om het natuurlijke herstelproces te stimuleren, om infarct-patiënten uitzicht te geven op herstel.

Myocardial infarction causes the loss of part of the heart muscle cells, which are replaced by a scar. This scar does not contribute to the pump function of the heart and can cause heart failure, a condition with a 5-year survival rate of only 50%. The core idea of this project is to redirect the repair process of the heart away from scar formation towards cardiac regeneration to repair the damage. Recent research in zebrafish has shown that their hearts poses endogenous repair potential, preventing scar formation in the injured heart. We have formed a team of experts in cardiac repair (Dr. Smits and Dr. Blankesteyn) and biomaterials (Prof. Dankers) to develop a material that provides support to the infarct area, preventing rupture, and will release drugs to stimulate the endogenous repair mechanisms, to offer patients who suffered from myocardial infarction a perspective on recovery.

---

**Transcranial Electrical Stimulation as Treatment for Delirium (TEST - DELIRIUM): Innovative top-down and bottom-up approaches for a major health care problem**

prof. dr. A.J.C. (Arjen) Slooter (UMC Utrecht), dr. W. (Willem) de Haan (Amsterdam UMC), prof. dr. I. (Indira) Tendolkar (Donders Institute for Brain, Cognition and Behavior), prof. dr. M.H. (Marielle) Emmelot-Vonk (UMC Utrecht)

Delirium is een toestand van verwardheid waar geen effectieve therapie voor bestaat. Delirium leidt tot een lang verblijf in het ziekenhuis en sterk toegenomen kosten. Patiënten met delirium hebben een verhoogd risico op dementie. Delirium wordt gekenmerkt door typische veranderingen van het elektro-encefalogram (EEG). Deze EEG veranderingen kunnen hersteld worden met een vorm van transcraniële elektrische stimulatie (TES). TES is niet alleen veelbelovend als delirium behandeling, maar ook goed uitvoerbaar en veilig. Wij zullen, bij patiënten met delirium, onderzoeken of verschillende vormen van TES het EEG verbeteren en de duur van delirium verkorten. Aangezien delirium een groot gezondheidszorgprobleem is, zal effectieve deliriumbehandeling belangrijke wetenschappelijke, medische en maatschappelijke impact hebben. De voorgestelde onderzoeken zijn zeer innovatief en vormen een nieuwe en synergistische samenwerking tussen wetenschappers met complementaire expertise.

Delirium is a state of confusion for which there is no effective therapy. Delirium strongly increases hospital admission and health care costs, and patients with delirium have an increased risk of dementia. Delirium is characterized by typical alterations of the electroencephalogram (EEG). These EEG alterations can be restored with a type of transcranial electrical stimulation (TES). TES is not only promising as delirium treatment, but also feasible and safe. We will study in patients with delirium, whether different types of TES result in improvement of the EEG and delirium duration. As delirium is a major health care problem, decreasing its burden can have major scientific, medical and societal impact. The proposed studies are highly innovative as we will combine state-of-the-art neuroscientific approaches that have never been explored in delirium before. This a new and synergistic collaboration between scientists with complementary expertise.

---

### **Understanding the very-low density lipoprotein (VLDL) secretory pathway to combat atherosclerotic cardiovascular disease and hepatic steatosis.**

prof. dr. ir. J.A. (Jan Albert) Kuivenhoven (UMC Groningen), prof. dr. ir. A.J.A. (Bart) van de Sluis (UMC Groningen)

De helft van de Nederlandse bevolking is te zwaar. Overgewicht vergroot de kans op het stapelen van vetten in de lever en ons bloed waarmee de kans op leverschade en hart- en vaatziekten wordt vergroot. Hierdoor wordt gezond oud worden voor velen een lastige opgave. Nieuw onderzoek laat zien dat de lever soms in staat is om de vetten beter te verwerken met minder kans op leverschade en slechte bloedvaten. Het doel van ons onderzoek is erachter te komen hoe de lever dit precies voor elkaar krijgt. Terwijl veel onderzoekers alleen de vetten in de lever of in het bloed onderzoeken, zullen wij met dit onderzoek beide processen tegelijk bestuderen. Dit is een nieuwe aanpak. Kennis uit dit onderzoek zal bijdragen aan de ontwikkeling van nieuwe diagnose- en behandelingsmethoden voor leververvetting en hart- en vaatziekten hetgeen zal bijdragen aan gezond ouder worden.

The consequences of overeating combined with physical inactivity are becoming increasingly clear: more and more people are overweight and become obese. These individuals suffer from two challenges at the same time, the accumulation of fats in the liver as well as the blood. This in turn causes an increased risk of liver diseases and cardiovascular diseases (such as stroke and heart attack), which challenges the wish to age healthy. New evidence shows that the liver – in some cases – can handle the fats better such that it reduces the risk of both complications. The aim of this proposal is to understand how the liver can manage this exactly. This knowledge will contribute to the development of new options for the diagnosis and treatment of fatty liver and cardiovascular diseases and thus increase healthy ageing.

---

### **Unified histological and MRI reconstructions of the Alzheimer brain (3D-AD)**

prof. dr. B.U.F. (Birte) Forstmann (University of Amsterdam), J.M. (Anneke) Alkemade (University of Amsterdam), L.E. (Laura) Jonkman (VUMC)

Het klinische verloop van de Ziekte van Alzheimer kan sterk variëren tussen patiënten. Deze variatie kan mogelijk (gedeeltelijk) verklaard worden o.b.v. verschillen in welke hersengebieden aangedaan zijn door de ziekte. Na de dood wordt aan de hand van de veranderingen in een beperkt aantal hersengebieden de diagnose van de Ziekte van Alzheimer bevestigd. In het beschreven onderzoek zullen van donoren met verschillende klinische vormen van Alzheimer de hersenen volledig worden onderzocht. Hiervoor worden MRI-data gecombineerd met microscopiepreparaten. De hersenen zullen in ongeveer 800 plakjes van 200 micrometer gesneden worden. Vervolgens worden 3-dimensionale reconstructies gemaakt die een compleet beeld geven van de ophoping van Alzheimer-eiwitten in alle hersengebieden. Door deze reconstructies over de MRI-beelden te leggen kunnen we beter begrijpen hoe eiwitten zich in verschillende subtypes van de ziekte ophopen in de hersenen en hoe dit eruit ziet op MRI-scans.

People suffering from Alzheimer's disease (AD) show substantial clinical heterogeneity. Studies in AD-brain donors relate this to a differential distribution of accumulated Alzheimer proteins, but only take into account a limited number of brain regions. In this research we will investigate the whole brains of donors with different clinical presentations of the disease. Registered with MRI data, three-dimensional reconstructions of approximately 800 microscopy sections will (200 micrometer thick) provide valuable insights into the full distribution and load of pathology underlying radiological and clinical variability throughout the entire brain. These data will provide an invaluable resource for researchers and clinicians world-wide to improve our understanding of the clinical variability of AD.

---

### **Unraveling immune deregulation in neurodevelopmental disorders caused by single gene mutations in the epigenetic machinery**

prof. dr. T. (Tjitske) Kleefstra (Radboud UMC), dr. J. (Janine) Doorduyn (UMC Groningen), dr. L. (Lot) de Witte (Radboud UMC)

Neurobiologische ontwikkelingsstoornissen worden toenemend gekoppeld aan allerlei zeldzame DNA afwijkingen. Dit geeft een grote heterogeniteit in zowel oorzaken als symptomen, zelfs binnen de individuele patiënt gedurende de levensloop. Hierbij wordt soms ernstige neuro-psychiatrische achteruitgang in (jong)volwassenheid gezien. Dit maakt onderzoek naar effectieve gepersonaliseerde behandelingen uitermate urgent. Wij bundelen kennis en richten ons op de rol van het immuunsysteem in het brein, ofwel neuroinflammatie, bij patiënten met gemuteerde genen die een rol spelen in epigenetische processen. Wij hebben sterke aanwijzingen voor verstoorde immuunprocessen, in zowel patiënt cellen (witte bloedcellen en zijn/haar stamcel afkomstige microgliacellen) als in muismodellen. Wij zullen parallel in deze drie systemen, onderliggende immuun processen ontrafelen en de samenhang bestuderen. Wij beogen hiermee te komen tot gerichtere behandelingen, die ingrijpen op deze processen.

The tremendous expansion of monogenetic gene mutations underlying neurodevelopmental disorders (NDDs) has revealed a huge heterogeneity both in causes and in symptoms. Importantly, also within the same individuals across lifespan. We increasingly observe severe neuro-psychiatric deterioration post-puberty in patients with genetic NDDs. This makes research into effective treatment strategies highly urgent. Based on our preliminary data we have strong indications that defective immune processes play a crucial role in the pathology. We join forces to study the role of neuroinflammation in genetic NDDs. We will study microglia derived from induced NDD-patients'stem cells with unique DNA mutations in factors involved in chromatin modification. Additionally, in mouse models and patients'peripheral blood cells we will further unravel the aberrant immune processes and integrate findings from all three systems to obtain fundamental knowledge to initiate effective personalised treatments.

---

### **Viral GPCR-activated EV release as a novel therapeutic target in brain cancer**

M.J. (Martine) Smit (VU Amsterdam), D.M. (Michiel) Pegtel (VUMC)

Glioblastoma (GBM) is een aggresieve en moeilijk te behandelen hersentumor. Er zijn steeds meer aanwijzingen dat herpesvirussen zoals Epstein Barr virus en Kaposi Sarcoma virus een rol spelen in de ontwikkeling van kanker. Ook de rol van het humane cytomegalovirus (HCMV) in de ontwikkeling van GBM wordt steeds duidelijker. Receptoreiwitten (vGPCRs) die door HCMV worden gecodeerd, spelen een belangrijke rol in het stimuleren van oncogene ontwikkeling. In dit project onderzoeken we de rol van deze vGPCRs zowel in het overleven van GBM cellen, als in het beïnvloeden van anti-tumor immuunresponsen. We gaan de rol van vGPCRs in de productie en vrijkomen van extracellulaire vesicles (EVs) bestuderen. Recentelijk is de rol van EVs in het beïnvloeden van de anti-tumor immuunresponsen en de communicatie tussen tumorcellen duidelijk. We willen hier de rol van vGPCRs in productie van EVs ophelderen om eventueel therapeutisch in te grijpen en aggresieve tumoren zoals GBM te kunnen behandelen.

Glioblastoma is an aggressive brain tumour with high levels of therapy resistance. Increasing evidence suggests a role for herpesviruses in cancer development. This has been well-established for Epstein Barr Virus and Kaposi Sarcoma-associated Herpesvirus and important links have now been established between the human cytomegalovirus (HCMV) and glioblastoma. HCMV-encoded vGPCRs are indicated to affect several hallmarks of cancer. Here, we focus on vGPCR-mediated survival of cancer cells and modulation of the anti-tumor immune responses through the biosynthesis and release of extracellular vesicles (EVs). In recent years, EVs have been implicated to affect to anti-tumor responses and intercellular communication and transformation. We aim to decipher the role of vGPCRs in EV biosynthesis and release as well as their role in manipulating immune responses. Modulation of the role of vGPCR and/or signaling partners in EV biosynthesis may re-sensitize tumors for current therapeutics.

---

**What's BOthering you?**

prof. dr. R.H.M. (Renate Helena Maria) de de Groot (Open Universiteit), dr. B.C.N. (Barbara) Müller (Radboud University), dr. E.A.J. (Emmelyn) Croes (Tilburg University), dr. J.J.E. (Johan) Lataster (Open Universiteit), prof. dr. G.J (Gert-Jan) de Bruijn (University of Antwerpen), prof. dr. M.L. (Marjolijn) Antheunis (Tilburg University), prof. dr. N. (Nele) Jacobs (Open Universiteit)

Het mentale welzijn van studenten in het hoger onderwijs is zorgelijk. Meer dan de helft heeft burn-outsymptomen en 70% voelt prestatiedruk. In het huidige interdisciplinaire project zullen de onderzoekers met behulp van artificiële intelligentie en rekening houdend met de multidimensionale en complexe aard van studentenwelzijn belangrijke inzichten leveren in factoren die een rol spelen in studentenwelzijn. Deze informatie zal vervolgens gebruikt worden om een geavanceerde chatbot te ontwikkelen die de studenten gepersonaliseerde hulp biedt en hun welzijn verbetert.

Student mental well-being in higher education is a public health burden. More than half of them have burnout symptoms and 70% feel performance pressure. In the current interdisciplinary project, researchers will use artificial intelligence and take into account the multidimensional and complex nature of student well-being to provide important insights into factors that play a role in student well-being. This information will then be used to develop an advanced chatbot that provides personalized support to students and improves their well-being.

---