

Sphingolipid metabolism in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease

Citation for published version (APA):

Crivelli, S. (2019). *Sphingolipid metabolism in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease*. Gildeprint Drukkerijen. <https://doi.org/10.26481/dis.20191114sc>

Document status and date:

Published: 14/11/2019

DOI:

[10.26481/dis.20191114sc](https://doi.org/10.26481/dis.20191114sc)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Samenvatting

Hedendaagse medische literatuur benadrukt het gebrek aan nieuwe medicatie ten behoeve van het voorkomen of genezen van neurodegeneratieve ziekten, zoals de Ziekte van Alzheimer (AD). Daarentegen blijft de prevalentie van deze ziektes wegens de toenemende levensverwachting oplopen wat tot een groei aan economische en sociale kosten leidt. Zo worden bijvoorbeeld de zorg- en familiekosten per patiënt met dementie of cognitieve beperking in Nederland geschat op €38,000 per jaar en de kosten van dementie voor de samenleving is wereldwijd US\$ 604 miljard. De huidige behandelingsmethoden zijn voornamelijk gericht op patiënten in een vergevorderd stadium van neurodegeneratie en hebben enkel symptomatische, korte-termijn voordelen, zonder de onderliggende pathogene mechanismen of de voortgang van de ziekte aan te pakken. Het identificeren van asymptomatische personen die het meeste risico lopen om een neurodegeneratieve ziekte te ontwikkelen en gepaste medicatie voor deze risicogroep te testen dat het ziektebeloop kan beïnvloeden en de aanvang van de ziekte uit kan stellen of kan voorkomen is een grote uitdaging in het onderzoeksveld.

In het huidige werk leveren we nieuwe inzichten in het AD-onderzoeksveld door nieuwe benaderingen te verkennen en voorstellen te opperen om de ziekte te diagnosticeren en te behandelen.

De hypothese dat ceramide, een wax-achtige lipide dat belangrijk is voor de structuur en bio-activiteit van de cel, een sleutelrol speelt in het ontstaan en de voortgang van AD-pathologie is als startpunt genomen om te onderzoeken: 1. of ceramide of een van zijn metabolieten gebruikt kan worden als biomarker voor AD-diagnose: 2. moduleerden we ceramide niveaus in de hersenen en keken we naar gedrags- en biochemische verbeteringen in gevestigde AD-modellen.

Zoals eerder aangetoond in menselijke AD-studies hebben we een afwijkende ceramide stofwisseling gevonden in transgene muis-modellen van AD welke gekarakteriseerd zijn door amyloid- β (A β) pathologie. De verandering van ceramidemetabolisme was in verschillende

gradaties afhankelijk van geslacht, leeftijd en APOE-allel achtergrond. Deze bevindingen relateren aan de verhoogde incidentie van AD in vrouwen en het feit dat veroudering, zowel als dragers van het APOE4 allel, een grote risicofactor zijn om de ziekte te ontwikkelen. Verder hebben we door middel van ceramide-analogen voor *in vivo* dynamisch-functionele-imaging in muizen geobserveerd dat opname van deze twee molecule door de hersenen hoger was in AD-dieren dan in de controlecondities. Hiermee hebben we bevestigd dat ceramide metabolisme daadwerkelijk afwijkt in AD-hersenen.

Vervolgens stellen we twee strategieën voor AD-behandeling voor. De eerste strategie impliceert het verhogen van ceramide-transporter (CERT) expressieniveaus. CERT is een eiwit in het ceramide-metabolisme met de unieke functie om ceramide tussen cellulaire organellen te transporteren. Wanneer deze activiteit faalt kan dit leiden tot celsterfte wegens ceramide-accumulatie in specifieke celcompartimenten. Wij bevinden dat CERT-activiteit al tijdens de asymptotische fasen defectief is in AD. De verminderde functie van CERT draagt bij aan AD-pathologie door fysiologische niveaus van ceramide in neuronale cellen te veranderen en het ontstaan van A β te verhogen. Het verhogen van CERT-functie in neuronen bewees effectief te zijn tegen de disbalans van ceramide-metabolisme en A β vorming in hersenen van AD-muismodellen.

De tweede strategie was gebaseerd op het medicijn Fingolimod, dat momenteel in de praktijk wordt gebruikt voor de behandeling van multiple sclerose. Fingolimod bootst de activiteit van sphingosine-1-phosphate (S1P) na, een ceramide metaboliet. S1P is een bioactieve lipide dat wordt beschouwd als de tegenhanger van ceramide. Hoewel ceramide voornamelijk geassocieerd wordt met stilstand van de celcyclus en apoptose, medieert S1P celdeling en -overleving. Het idee was eenvoudigweg om S1P in de hersenen te verhogen met als doel neurodegeneratie te stoppen of het proces terug te draaien. Zoals mede door anderen is aangetoond, verbeterde Fingolimod het geheugen en angstsymptomen in AD-muismodellen.

Tevens hebben we bewijs geleverd dat deze medicatie het ceramidemetabolisme kan terugdraaien naar een verminderde ceramideproductie. Samenvattend wordt in dit proefschrift nieuw bewijs geleverd dat de ceramide stofwisseling van fundamenteel belang is voor AD-pathofysiologie en -behandeling door nieuwe diagnostische hulpmiddelen en nieuwe interventiestrategieën aan te reiken.