

## Voorwoord

Beste studiedeelnemers en familieleden,

Dit is derde nieuwsbrief van de BIONIC-studie. Hiermee geven we u een update over de voortgang van het BIONIC en CAFE-onderzoek. Ook willen we u graag bedanken, want zonder u zou dit onderzoek niet mogelijk zijn!

## Kerstwens



Allereerst wensen we u graag prettige Kerstdagen en een gelukkig nieuwjaar! Hopelijk gaat het goed met u en uw familie, en heeft u ondanks de corona maatregelen fijne feestdagen.

## Voortgang van het onderzoek

In totaal hebben nu 30 personen met CAA, 24 personen zonder CAA, en 4 personen met de ziekte van Alzheimer meegedaan aan ons onderzoek. Dit betekent dat we over de helft zijn van het aantal deelnemers dat wij bij de start voor ogen hadden.

## Invloed van corona

In 2020 hebben we een aantal maanden lang geen deelnemers kunnen uitnodigen voor ons onderzoek. In november hebben we bevestiging gekregen dat we daarom extra subsidie ontvangen. Hiermee kunnen we zes maanden langer doorgaan met het laten deelnemen van proefpersonen (tot eind 2022).

## Onderzoeksresultaten

Het belangrijkste doel van ons onderzoek is het vinden van nieuwe biomarkers (signaal- of alarmstoffen) om CAA (stapeling van het amyloïd-eiwit in de bloedvaten van de hersenen) aan te tonen. Momenteel wordt de diagnose CAA gesteld met behulp van een MRI-scan van de hersenen, op basis van bepaalde criteria, de zogenaamde "Boston criteria". Wij onderzoeken of biomarkers in hersenvocht of bloed beter en vroeger in staat zijn om CAA te kunnen aantonen. Dit jaar hebben

we een aantal verschillende projecten uitgevoerd waarbij we verschillende biomarkers hebben onderzocht: amyloïd-markers (eiwitmarkers) in hersenvocht, amyloïd-markers in bloed en uPA (een stofje dat een rol speelt bij CAA in de hersenen).

## Amyloïd-markers in hersenvocht

In januari 2020 hebben we een groot experiment gedaan, waarbij we onder andere gegevens hebben gebruikt van deelnemers aan het BIONIC-onderzoek. In dit experiment hebben we veelbelovende amyloïd-markers gevonden die kunnen dienen als mogelijke biomarkers voor CAA. Deze markers zijn aanzienlijk lager in het hersenvocht van personen met CAA, vergeleken met personen zonder CAA. We hebben dit jaar een nieuw experiment gedaan om deze resultaten te bevestigen. Hiervoor hebben we gebruik gemaakt van hersenvocht-monsters van CAA patiënten uit Leiden (het LUMC), Boston (Het Massachusetts General Hospital in de Verenigde Staten), en daarnaast de personen die vanaf januari 2020 aan BIONIC hebben meegedaan. In dit tweede experiment hebben we de eerdere resultaten kunnen bevestigen. Dit betekent dat we nu met meer zekerheid kunnen stellen dat deze nieuwe amyloïd-markers zouden kunnen helpen bij de diagnose van CAA. Dit zal wel nog bevestigd moeten worden door andere onderzoekers.

## De rol van uPA bij CAA



Marc Vervuurt, een van de promovendi van ons laboratorium, heeft in samenwerking met professor van Nostrand van de universiteit van Rhode Island in de Verenigde Staten, een onderzoek gedaan naar de stof uPA ("urokinase plasminogen activator"). Deze stof is (naast andere

stoffen) betrokken bij de afbraak van het amyloïd in de hersenen. Wij denken dat uPA mogelijk een rol speelt bij CAA.

Professor van Nostrand heeft een rattenmodel ontwikkeld waarin de ratten CAA krijgen. In dit model kunnen we de ontwikkeling van CAA in de tijd bestuderen. Marc heeft de bloedvaten in de hersenen van de ratten met CAA bestudeerd. Hij vond dat de stof

uPA betrokken is bij CAA in deze ratten. Hij vond daarnaast ook dat deze stof zich ophoopt in de bloedvaten van mensen met CAA. Tenslotte zag hij dat uPA ook verhoogd is in het hersenvocht van mensen met CAA. Samengevat concluderen wij dat uPA een rol speelt bij de ziekteprocessen rondom CAA, en dat het bepalen van uPA in het hersenvocht mogelijk kan helpen bij het stellen van de diagnose CAA.

## Amyloïd-markers in bloed

Een van de doelen van BIONIC is het vinden van geschikte biomarkers voor CAA in het bloed in plaats van in het hersenvocht. Bloedonderzoek is namelijk veel minder belastend dan een ruggenprik. Een uitdaging van het gebruiken van biomarkers in bloed is signaalstoffen voor (ziekteprocessen van) de hersenen maar in hele lage concentraties in het bloed voorkomen. Anna de Kort is dit jaar bezig geweest het analyseren van gegevens over drie soorten amyloïd-eiwitten in bloed van personen met en zonder CAA. Ze maakte gebruik van bloed van personen die aan BIONIC hebben deelgenomen, maar ook van materiaal van patiënten met de Katwijkse ziekte, een erfelijke variant van CAA. Anna vond dat sommige amyloïd-eiwitten verhoogd zijn bij personen met CAA, maar er was veel overlap tussen personen met en zonder CAA. Wij denken dat dit komt omdat andere processen, die buiten de hersenen plaatsvinden, invloed hebben op de concentratie van de amyloïd-eiwitten in het bloed.

We concluderen dat amyloïd-eiwitten in het bloed nog niet geschikt zijn voor het stellen van de diagnose van CAA.



## Promotie Lieke Jäkel



Op 6 december 2021 is Lieke Jäkel gepromoveerd. In haar proefschrift heeft zij zich gericht op drie belangrijke vragen. Als eerste bestudeerde Lieke

(samen met Anna) hoe vaak CAA voorkomt. De uitkomsten hiervan werden in de eerste nieuwsbrief van het BIONIC onderzoek beschreven. Als tweede bestudeerde Lieke de ziekteprocessen die plaatsvinden bij CAA. Hiervoor onderzocht zij hersenweefsel van overleden personen met CAA. Lieke vond dat personen met CAA die een hersenbloeding hadden gehad een andere samenstelling hadden, vergeleken met patiënten met CAA die geen hersenbloeding hadden gehad. Dit

onderzoek geeft ons meer inzicht hoe bloedingen bij personen met CAA kunnen ontstaan. Als laatste onderzocht Lieke bij patiënten met de ziekte van Alzheimer de gevolgen van experimentele behandeling waarmee amyloïd-ophopingen uit hersenweefsel worden verwijderd. Zij vond dat het losmaken van amyloïd uit hersenweefsel ertoe leidt dat ophoping van bepaalde soorten amyloïd in de hersenbloedvaten erger wordt, maar juist op andere soorten van het amyloïd geen invloed heeft. Verschillende varianten van amyloïd reageren dus anders op deze experimentele therapie.

## Project in Zweden



Iris Kersten, analiste van ons lab, is een maand in Zweden geweest om experimenten te doen samen met Dr. Gunnar Brinkmalm van de universiteit van Gotenburg. In Zweden hebben ze veel kennis over massaspectrometrie. Dit is een techniek waarbij je heel veel

verschillende stoffen tegelijkertijd kan meten. Ze heeft allerlei typen amyloïd gemeten, en ook eiwitten die betrokken zijn bij de overdracht van signalen tussen hersencellen. Iris heeft deze stoffen gemeten in hersenvocht van personen met en zonder CAA, en bij patiënten met de ziekte van Alzheimer. De resultaten worden momenteel geanalyseerd door Emma van den Berg, promovendus in onze onderzoeksgroep.



## Tot slot

Wilt u deze nieuwsbrief niet meer ontvangen? Dat kunt u laten weten aan Anna de Kort (zie onderstaand emailadres).

Wilt u ter zijner tijd het proefschrift van Anna de Kort ontvangen per email (verwacht: begin 2023)? Dat kunt u ook laten weten via onderstaand emailadres.

E-mail: [anna.dekort@radboudumc.nl](mailto:anna.dekort@radboudumc.nl).

Hartelijke groeten,

Het CAA onderzoeksteam: Anna de Kort, Lieke Jäkel, Iris Kersten, Emma van den Berg, Marc Vervuurt, Bea Kuiperij, Floris Schreuder, Karin Klijn en Marcel Verbeek