

University of Groningen

Social factors and Alzheimer's disease

Lanooij, Suzanne Diane

DOI:
[10.33612/diss.846474448](https://doi.org/10.33612/diss.846474448)

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2024

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):
Lanooij, S. D. (2024). *Social factors and Alzheimer's disease: Navigating this two-way street using mouse models*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen. <https://doi.org/10.33612/diss.846474448>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Nederlandse Samenvatting

Nederlands samenvatting

Er is steeds meer bewijs dat factoren met betrekking tot de sociale gezondheid (bijvoorbeeld het eenzaamheidsniveau en het aantal sociale contacten) correleren met het risico op het ontwikkelen van de ziekte van Alzheimer (AD). Mensen met minder sociale contacten hebben bijvoorbeeld een verhoogd risico op het ontwikkelen van AD. Tegelijkertijd vertonen AD-patiënten veranderd sociaal gedrag, zoals sociale terugtrekking. In dit onderzoek is de relatie tussen sociale factoren en de ziekte van Alzheimer experimenteel onderzocht met behulp van muismodellen voor AD.

Naast AD kunnen andere neurologische en psychiatrische aandoeningen leiden tot gebreken in zowel sociaal als cognitief functioneren. Zo kunnen sociale terugtrekking, gebrek aan empathie, geheugenproblemen en verstoorde besluitvorming voorkomen bij depressieve stoornis, schizofrenie en AD. In **Hoofdstuk 1** beschrijven we een neurobiologisch substraat dat de overlap tussen sociaal en cognitief functioneren verklaart. Dit substraat werd geïdentificeerd door het in kaart te brengen van hersenregio's van knaagdieren die betrokken zijn bij sociaal en/of cognitief functioneren. De meeste hersenregio's die betrokken zijn bij cognitieve functies zijn ook betrokken bij sociaal functioneren. Het sociale brein is evolutionair sterk geconserveerd en verschillende evolutionaire theorieën suggereren een relatie tussen sociaal en cognitief functioneren en de evolutie van de hersenen. De overlap in hersenstructuren betrokken bij het sociale en het cognitieve domein wordt ook gevonden bij mensen. Daarom stellen wij in **Hoofdstuk 1** dat het sociale domein een interessant doelwit vormt voor interventies om het functioneren binnen het cognitieve domein te verbeteren, en vice versa, het cognitieve domein een doelwit kan zijn om het functioneren binnen het sociale domein te verbeteren.

Zodoende hebben we in de volgende hoofdstukken in muismodellen voor AD de sociale omgeving gemanipuleerd en het effect ervan op AD-gerelateerde pathologie en gedrag bestudeerd. We maakten gebruik van vrouwelijke muizen, omdat vrouwen over het algemeen gevoeliger zijn voor veranderingen in hun sociale omgeving.

Omdat veranderd sociaal gedrag wordt waargenomen bij AD-patiënten, hebben we in **Hoofdstuk 2** onderzocht of J20-muizen ook veranderd sociaal gedrag vertonen en of dit een vroeg fenotype vormt. Hiervoor gebruikten we het BARISTA-opstelling, waarmee we longitudinaal en objectief een breed scala aan (sociale) gedragingen konden meten. Toen we WT en J20 muizen uit kolonies bestaande uit vier muizen van hetzelfde genotype (WT_{same} ; $J20_{\text{same}}$) met elkaar vergeleken, vonden we een vroeg sociaal fenotype bij $J20_{\text{same}}$ muizen. Op jonge leeftijd (10 weken) vertoonden $J20_{\text{same}}$ muizen veranderd sociaal gedrag in vergelijking met WT muizen, zoals weerspiegeld in de duur en frequentie van hun sociale contact en het elkaar besnuffelen. Dit fenotype ontstond voordat cognitieve tekorten in de literatuur zijn beschreven in dit muismodel

(~4-5 maanden), wat suggereert dat veranderd sociaal gedrag een vroeg fenotype is van AD-pathofysiologie bij J20 muizen. Oorspronkelijk wilden we beoordelen of sociale afwijkingen ontstaan vóór of na cognitieve tekorten. Daarom voerden we een cognitieve taak uit (novel arm recognition Y-maze) na het meten van sociaal gedrag en herhaalden dit op meerdere leeftijden (10, 17, 22, 28 en 45 weken) bij dezelfde muizen (**Appendix I**). Deze cognitieve taken waren echter helaas onsuccesvol omdat veel muizen onvoldoende exploratief gedrag vertoonden om te worden geïncorporeerd in de analyse en daarnaast veel WT muizen de taak niet leken te leren. Dit belemmerde de beoordeling van het tijdsverloop van veranderingen in sociaal en cognitief gedrag in ons experiment. Desalniettemin is afwijkend sociaal gedrag een vroeg fenotype van amyloïd pathologie in vrouwelijke J20 muizen.

Merkwaardig genoeg werd het sociale fenotype van J20 muizen niet gedetecteerd op latere tijdstippen (17, 22, 28 en 45 weken) (**Appendix I**). Mogelijk heeft de herhaalde blootstelling aan de BARISTA en Y-maze de expressie van het fenotype van de muizen beïnvloed. Bovendien was het sterftecijfer onder J20_{mix} muizen hoger dan onder J20_{same} muizen, wat onze metingen bij oudere muizen zou kunnen hebben beïnvloed. Dit verschil in sterftecijfer suggereert dat de sociale omgeving een belangrijke rol speelt bij de gezondheid van een dier. Op 45 weken leidde histologisch onderzoek van de hersenen van WT en J20 muizen niet tot een effect van de gemengde huisvesting op de hoeveelheid plaques (J20_{same} vs J20_{mix} muizen), microglia activiteit of dikte van de pyramidale cellaag van CA1, al zouden deze resultaten beïnvloed kunnen zijn door de ongelijke uitval van J20 muizen tussen de groepen.

In **Hoofdstuk 3** gebruikten we twee muismodellen: J20 muizen (voor amyloid pathologie) en P301L-muizen (voor tau pathologie) om het effect van individuele huisvesting versus groepshuisvesting op histologische metingen van dementie gerelateerde pathologie te onderzoeken; amyloid- β plaques (J20 muizen), tau hyperfosforylering (P301L muizen), microglia activiteit en de dikte van de pyramidale cellaag van de CA1. Vanaf de leeftijd van 7 weken werden muizen ofwel individueel gehuisvest of bleven ze in een groep gehuisvest. Onze hypothese was dat individueel gehuisveste muizen een hogere mate van pathologie zouden vertonen ten opzichte van groep gehuisveste muizen.

In tegenstelling tot onze hypothese en de bestaande literatuur, vonden wij dat 10 maanden oude J20 muizen die individueel waren gehuisvest een lagere hoeveelheid aan plaques vertoonden in vergelijking met J20 muizen in die een groep gehuisvest waren. De functionele gevolgen van de verhoogde hoeveelheid plaques of de onderliggende mechanismen werden niet verder onderzocht. Mogelijk was de groepshuisvesting stressvol voor de dieren, waardoor de amyloid pathologie versnelde, maar verschillen in huisvestingsprotocollen van andere studies kunnen ook ten grondslag liggen aan ons tegenstrijdige resultaat. Verder was het aantal microglia verhoogd bij J20-muizen en had individuele huisvesting de potentie om de microglia activatiestatus (gebaseerd op

morfologie) te beïnvloeden. De pyramidale cellaag van CA1 was dunner bij J20 muizen, maar hun dikte hing niet af van de huisvesting.

Bij de P301L muizen werd tau pathologie geïnduceerd met ‘seeding’ door middel van een injectie met K18 (tau fibrillen) in de hippocampus (P301L_{K18} muizen), terwijl controlemuizen werden geïnjecteerd met PBS (P301L_{PBS} muizen). Een maand na injectie was hyperfosforylering van tau op Ser202/Thr205 aanwezig in meerdere hersengebieden van P301L_{K18} muizen. Er werden geen verschillen waargenomen in de verspreiding van tau tussen individuele en groep gehuisveste muizen. Verder resulteerde K18 seeding in een groter aantal microglia in de hippocampus, waarvan het merendeel van de microglia verscheen als ‘rod microglia’. Deze resultaten verschilden niet tussen individueel en groep gehuisveste P301L muizen. De CA1 van P301L_{K18} muizen vertoonde tekenen van neuronale celdood, maar er werd geen effect van de seeding of de huisvesting gevonden op de dikte van de pyramidale cellaag van de CA1.

Naast de histologische beoordeling voerden we gedragsexperimenten uit met de P301L muizen, welke beschreven staan in **Appendix II**. Onverwachts vertoonde ongeveer de helft van de P301L muizen stereotiep gedrag (bijvoorbeeld repetitief draaien, achterwaartse salto’s) zowel in hun kooi als tijdens experimentele gedragstaken. Dit gedrag was gelinkt aan individuele huisvesting (**Hoofdstuk 3**). Muizen die dit gedrag vertoonden, werden uitgesloten van gedragsanalyse omdat het stereotiepe gedrag de uitvoering van de taak verstoortte. De niet-stereotiepe P301L_{K18} muizen gedroegen zich op motorisch, sociaal en cognitief vlak vergelijkbaar met P301L_{PBS} muizen. Individuele huisvesting verhoogde de sociale exploratie van P301L muizen, maar beïnvloedde niet een van de andere gedragsmetingen. Het stereotiepe gedrag had geen invloed op de histochemische metingen en muizen die stereotiep gedrag vertoonden, werden daarom opgenomen in die analyses in Hoofdstuk 3. Dus individuele huisvesting beïnvloedde het gedrag van de P301L-muizen (sociaal gedrag en stereotiep gedrag), maar had geen invloed op de gemeten pathologische markers in de hersenen.

In **Hoofdstuk 4** voerden we een interventie experiment uit waarin we het potentieel van passieve lichaamsbeweging (Whole Body Vibration) onderzochten op de voortgang van tau pathologie bij individueel en groep gehuisveste P301L muizen (zonder seeding). De voortgang van tau pathologie werd beoordeeld door de claspingscore te bepalen (hoe hoger de score, hoe meer verstoord de reflex is). In tegenstelling tot onze hypothese toonden onze resultaten aan dat P301L muizen die in een groep waren gehuisvest een verhoogde claspingscore vertoonden, wat suggereert dat groep gehuisveste P301L muizen een verhoogde tau pathologie hebben in vergelijking met individueel gehuisveste P301L muizen. Whole Body Vibration had geen invloed op de claspingscore en versterkte het effect van de huisvestingsconditie niet op de claspingscore.

Samenvattend onderzoekt het werk beschreven in dit proefschrift de nauwe relatie tussen sociale factoren en amyloïde of tau pathologie in twee verschillende muismodellen voor AD. Tevens benadrukt dit werk het potentieel van de sociale omgeving om het AD gerelateerde fenotype en de pathologie te moduleren, gezien het feit dat we in twee AD-muismodellen diverse effecten van de sociale omgeving op hersenpathologie en/of gedrag hebben gevonden. Hoe verschillende componenten van de sociale omgeving (bijvoorbeeld groep samenstelling en groeps grootte) bijdragen aan de hersengezondheid en AD, vereist echter verder onderzoek om effectieve sociale interventies te verfijnen. Kortom, sociale interventies vormen een veelbelovende behandeling voor AD patiënten, en het meten van het sociaal functioneren is een belangrijk onderdeel bij het in kaart brengen van de ziekteprogressie van AD.

