

OCT in AD retina

Implementation of OCT technology to evaluate retina pathology in Alzheimer's disease mouse models

| | | | |
|---------------------------------|--|------------------------|---------------|
| Programm / Ausschreibung | FORPA, Forschungspartnerschaften NATS/Ö-Fonds, InDiss FZOE 2022 | Status | abgeschlossen |
| Projektstart | 01.03.2023 | Projektende | 28.02.2026 |
| Zeitraum | 2023 - 2026 | Projektlaufzeit | 36 Monate |
| Keywords | optical coherence tomography, Alzheimer's disease, mouse models, biomarker | | |

Projektbeschreibung

Die Alzheimerkrankheit (AD) ist eine neurodegenerative Erkrankung, von der weltweit mehr als 45 Millionen Menschen betroffen sind und deren Häufigkeit sich bis 2050 verdreifachen dürfte. Sie ist für bis zu 80% aller Demenzfälle verantwortlich und führt zu einer Verschlechterung der kognitiven, verhaltensbezogenen und sozialen Fähigkeiten und beeinträchtigt somit die Fähigkeit des Einzelnen, unabhängig zu funktionieren. AD ist gekennzeichnet durch extrazelluläre senile Plaques, die intrazelluläre Ablagerung von neurofibrillären Knäueln und einen kolossalen Verlust von Nervenzellen. Immer mehr Hinweise deuten darauf hin, dass bei AD nicht nur das Gehirn, sondern auch die Netzhaut betroffen ist und diese pathologischen Veränderungen signifikant miteinander korrelieren. In der vorgeschlagenen Studie sollen die mit dem Fortschreiten der AD beobachteten pathologischen Veränderungen der Netzhaut charakterisiert und neue potenzielle Biomarker für die Frühdiagnose von AD vorgeschlagen werden. Da Ähnlichkeiten zwischen AD und Diabetes festgestellt wurden, wird ein Diabetesmodell als positive Kontrolle für AD dienen. Anschließend werden zwei AD-Modelle, ein Diabetesmodell und die entsprechenden Negativkontrollmodelle mit Hilfe der optischen Kohärenztomographie (OCT) longitudinal charakterisiert. Die Ergebnisse dieser In vivo Analysen werden mit histologischen Analysen der Netzhautpathologie der gleichen Tiere korreliert. Zusätzlich werden zwei Wirkstoffe, die bereits in den Alzheimer- oder Diabetesmodellen vielversprechende Ergebnisse zeigten, untersucht, um zu analysieren, wie die Behandlung die Retinopathie beeinflusst. Die Ergebnisse werden die erste In vivo Charakterisierung der Netzhautpathologie in diesen Alzheimermodellen liefern, die die Merkmale von Alzheimerpatienten nachbilden, und zwar mit einer Bildgebungstechnologie, die auch beim Menschen eingesetzt werden kann.

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease that affects more than 45 million people worldwide and its incidence is estimated to triple by 2050. It accounts for up to 80% of all dementia cases and leads to a decline in cognitive, behavioral, and social skills and therefore affects an individual's ability to function independently. AD is characterized by extracellular senile plaques, the intracellular deposition of neurofibrillary tangles, and colossal neuronal loss. A growing body of evidence has indicated that not only the brain but also the retina is affected in AD and these pathologic changes are significantly correlated. In this proposed study the retinal pathological changes observed with the progression of AD will be

characterized and new potential biomarkers for early diagnosis of AD will be proposed. Because similarities have been observed between AD and diabetes, a diabetes model will be established to serve as a positive control for AD. Then, two AD models, one diabetes model, and the corresponding negative control models will be longitudinally characterized using optical coherence tomography (OCT). Results of these in vivo analyses will be correlated to histological analyses of the retinal pathology of the same animals. Additionally, two compounds that showed promising results in the AD or diabetes models will be investigated in order to analyze how treatment affects retinopathy. Results will provide the first in vivo characterization of the retinal pathology present in these AD models, which replicate the hallmarks found in AD patients, using an imaging technology that can also be used in humans and will thus provide results with high translational value.

Endberichtkurzfassung

The goal of this project was to longitudinally characterize the retinal phenotype of two Alzheimer's disease (AD) mouse models to provide an insight into new potential biomarkers that could be used for early and non-invasive AD diagnosis and measurement of disease progression. To do that, the streptozotocin-induced Type 2 diabetes (T2D) mouse model was successfully established in combination with a high-fat diet. Elevated blood glucose levels measured after 5 hours of fasting could be detected in the T2D mouse model. Spatial memory capabilities of the T2D mice were measured using the Morris water maze resulting in a significantly increased non-hippocampus dependent search strategy compared to controls. Histological analysis of the T2D mouse retina did not show amyloid- β deposits, alterations in the accumulation of phosphorylated tau or inflammatory processes. The 5xFAD mouse model was progressively evaluated for retinal changes using the in vivo OCT technology. Changes in retinal thickness, as measured with a polarization-sensitive optical coherence tomography (PS-OCT) system, could only be found between male and female animals at the age of nine months. The 5xFAD transgene did not significantly influence retinal thickness at the age of three and nine months.

In summary, the establishment of the T2D mouse model was completed whereas the longitudinal characterization of the ophthalmic and spatial memory phenotype and the histological analysis of retina and brain tissue could not be finalized. Dissemination activities took place in accordance with the progress of the project.

Projektpartner

- Scantox Neuro GmbH