

Board of Directors 2009

- **Honorary President**
 - H.R.H. Princess Astrid
- **President**
 - Baron Vanneste: *Honorary Governor of West Flanders*
- **Vice-President**
 - Mr. Freddy Thielemans: *Mayor of Brussels*
- **Managing Director**
 - Mr. Vincent Pardoën: *Intendant of the Civil List of the King*
- **Scientific Director**
 - Prof. dr. em. Baron de Barsy: *President of the Scientific Committee*
- **Directors**
 - Prof. dr. Axel Bossuyt: *Professor and head of Medical Imaging VUB*
 - Prof. dr. Guy De Backer: *President of the "Bestuurscommissie van de Koninklijke Academie voor Geneeskunde van België"*
 - Prof. dr. em. Viscount de Duve: *Nobel Prize in Medicine, 1974*
 - Prof. Baron Fiers: *Emeritus Professor UGent*
 - Prof. dr. Janos Frühling: *Perpetual Secretary of the "Académie Royale de Médecine de Belgique"*
 - Prof. Hervé Hasquin: *Perpetual Secretary of the "Académie Royale des Sciences, des Lettres et des Beaux-Arts de Belgique"*
 - Count de Launoit: *President of the Queen Elisabeth International Music Competition of Belgium*
 - Mrs. dr. eng. Elisabeth Monard: *General Secretary of the "Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek Vlaanderen"*
 - Prof. Baron Schamp: *Perpetual Secretary of the "Koninklijke Vlaamse Academie van België voor Wetenschappen en Kunsten"*
 - Mrs. dr. eng. Véronique Halloin: *General Secretary of the "Fonds de la Recherche Scientifique – FNRS"*

Scientific Committee 2008-2011

- **President**
 - Prof. dr. em. Baron de Barsy
- **Effective members**
 - Prof. dr. Wim Robberecht (K.U.Leuven)
 - Prof. dr. Patrick Cras (UA)
 - Prof. dr. Louis Hue (UCL)
 - Prof. dr. Paul Boon (UGent)
 - Prof. dr. Sylvain Meuris (ULB)
 - Prof. dr. Philippe Lefebvre (ULg)
 - Prof. dr. Jean Jacqy (UMH)
 - Prof. dr. em. Guy Ebinger (VUB)
- **Substitute members**
 - Prof. dr. Jan Goffin (K.U.Leuven)
 - Prof. dr. Marie-José Tassignon (UA)
 - Prof. dr. Pierre Gianello (UCL)
 - Prof. dr. Jan De Bleecker (UGent)
 - Prof. dr. Yvon Englert (ULB)
 - Prof. dr. Jacques Boniver (ULg)
 - Prof. dr. Olivier De Backer (FUNDP)
 - Prof. dr. Axel Bossuyt (VUB)
- **Administrative secretary**
 - Mr. Erik Dhondt

Universities having research programs supported by the Q.E.M.F.

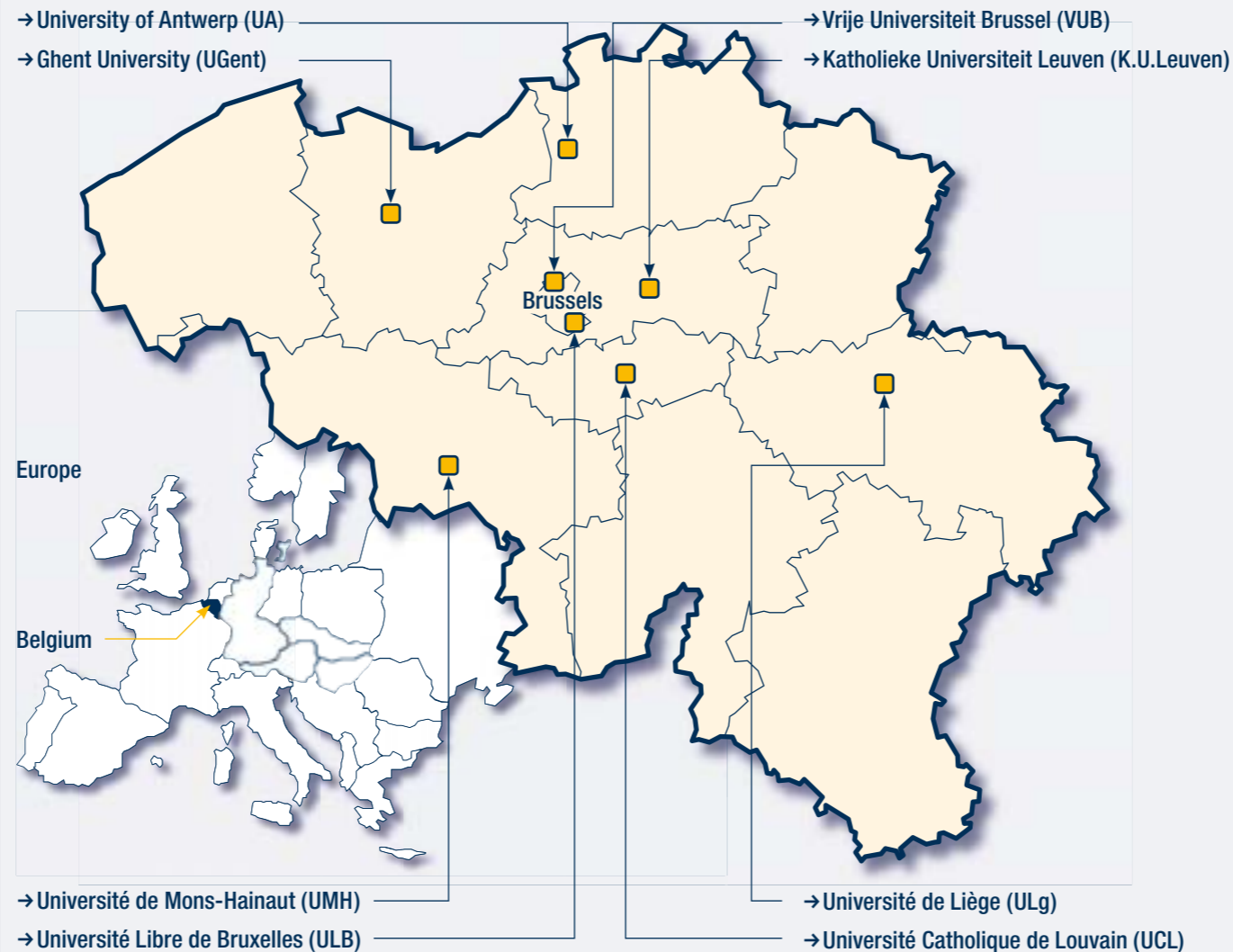


Photo cover © Marie-Noëlle Cruysmans



Contact-info

- **Director**
 - Prof. dr. em. Baron de Barsy
 - J.J. Crocqqlaan 3
 - B-1020 Brussels - Belgium
 - Tel.: +32 2 478 35 56
 - Fax: +32 2 478 24 13
 - Mobile: +32 475 90 54 90
 - E-mail: thierry@debarsy.be
- **Secretary**
 - Mr. Erik Dhondt
 - J.J. Crocqqlaan 3
 - B-1020 Brussels - Belgium
 - Tel.: +32 2 478 35 56
 - Fax: +32 2 478 24 13
 - E-mail: fmre.gske@skynet.be, erik.dhondt@skynet.be, e.l.dhondt@skynet.be
 - www.fmre-gske.be, www.fmre-gske.eu, www.fmre-gske.com
- **Donations fiscally deductible starting from € 30** (for donators qualifying under the Belgian Income Tax Code)
ING 310-1003064-73 / IBAN: BE27 3101 0030 6473 / BIC: BBRUBEBB

H.R.H. Princess Astrid, Honorary President of the Q.E.M.F. Board of Directors.

Queen Elisabeth
Medical Foundation

Q.E.M.F. funded research projects – Program 2008-2010

→ Katholieke Universiteit Leuven (K.U.Leuven)

- Prof. dr. Peter Carmeliet
Unraveling the role and therapeutic potential of Flt1 receptor ligands in amyotrophic lateral sclerosis (ALS).
- Prof. dr. Peter Janssen
The presentation of three-dimensional shape in posterior parietal and premotor cortex of the rhesus monkey.
- Prof. dr. Wim Vanduffel
Large-scale causal functional interactions between cortical areas: from anatomy to neuro-pharmacology.
- Prof. dr. Rufin Vogels
Coding of biological motion in macaque monkeys: relating perception and neuronal selectivity.

→ University of Antwerp (UA)

- Prof. dr. Vincent Timmerman
Molecular genetics and biology of Charcot-Marie-Tooth neuropathies.
- Prof. dr. Christine Van Broeckhoven
Progranulin in neurodegenerative dementia: genetic, functional and neuropathological characterization.

→ Université Catholique de Louvain (UCL)

- Prof. dr. André Goffinet
Genetic, molecular and cellular mechanisms of cortical development.
- Dr. Emmanuel Hermans
Cellular crosstalks in amyotrophic lateral sclerosis: influence of neuroinflammation on astrocyte function and stem cell differentiation.

→ Ghent University (UGent)

- Prof. dr. Frans Van Roy
Functional analysis of novel adhesive and signaling proteins in development and tumorigenesis of neural tissues.

→ Université Libre de Bruxelles (ULB)

- Prof. dr. Marc Parmentier
Characterization of G protein-coupled receptors involved in drug addiction and motor diseases.
- Prof. dr. Serge Schiffmann
Roles of specific neuronal populations in functions and disorders of basal ganglia: a transgenic and molecular approach.
- Dr. Pierre Vanderhaeghen
Mechanisms of the development and evolution of the cerebral cortex.

→ Université de Liège (ULg)

- Prof. dr. Pierre Maquet
Characterization of spontaneous brain activity in unconscious participants by multimodal functional neuroimaging.
- Prof. dr. Gustave Moonen
Characterization of new cellular and molecular mechanism underlying migration of interneurons in the telencephalon.

→ Université de Mons-Hainaut (UMH)

- Dr. Laurence Ris
Role of protein synthesis in late long-term potentiation (L-LTP).

→ Vrije Universiteit Brussel (VUB)

- Prof. dr. Yvette Michotte
Exploration of the memory enhancing effects of angiotensin IV and unravelling its mechanism of action.

History, evolution and present interest

Based on her experience during the First World War, particularly in the four hospitals on the Belgian front, Her Majesty Queen Elisabeth created a medical foundation in 1926 with the aim of encouraging laboratory research and fostering contact between researchers and clinical practitioners. A good relationship between these two key groups was considered crucial for patient welfare.

For several decades the Q.E.M.F. laboratories carried out research in a variety of fields, such as biochemistry, bacteriology and cytology.



Baron Vanneste,
Chairman of the Board of Directors

In 1986, however, the Foundation had to relinquish control of its own research centre for budgetary reasons and because of the gradual loss of researchers to the new university hospitals that had been established in the Brussels region.

The Board of Directors decided that henceforth the Q.E.M.F. would help researchers in universities nationwide. The focal point of research would be on the neurosciences. Nowadays the Q.E.M.F. supports some sixteen university teams throughout Belgium. Using the latest techniques, researchers study the functioning of the nervous system, in both its normal and its abnormal state (sleep, developmental disorders, head traumas, spinal cord injuries, brain senescence (ageing), dementia, etc.).

The scientific committee scrutinizes proposed projects and advises the Board of Directors. Each project chosen is funded, in principle, for a period of three years.

The research programmes supported by the Q.E.M.F. have an international reputation.

The result of the foresight and generosity of Queen Elisabeth, supported by various patrons, the Q.E.M.F. is and will continue to be a powerful catalyst for cooperation between all the university teams in Belgium.

In March 2007 the medical foundation launches the Queen Elisabeth Medical Foundation (Q.E.M.F.), a recall for new projects for the obtaining of research credits for the period 2008-2010. The Scientific committee has been reunited on the 10th of November 2007 to evaluate the 69 received projects of basically neurological research. The evaluation proposal was presented by the scientific director of the Board of Directors on the 4th of December 2007, who retained 16 projects.

During the period 2008-2010 a substantial annual grant of nearly € 0.9 million will be distributed among sixteen university teams.



Prof. dr. em. Baron de Barys,
Scientific Director

On the 8th of April 2008 the Board of Directors had also retained 4 projects for granting the scientific prizes 2008 of the Q.E.M.F.

The research results of each team are published annually in a report.

Her Royal Highness Princess Astrid is Honorary President of the Q.E.M.F. Board of Directors, made of fifteen members. The Princess succeeded her father, His Majesty King Albert II, as a member of the Board upon his accession to the throne. The scientific committee, which has a consultative role, currently has ten members. The President is also a member of the Board of Directors. The other members of the committee represent the various faculties of medicine of the universities.

The Scientific committee has formulated a proposal to the Board of directors on the basis of the evolution reports 2008 of the research teams. On March 18, 2009, the Board of directors accepted 4 projects for the scientific prizes 2009.



Mr. Vincent Pardoën, Managing Director

Scientific awards organized by the Q.E.M.F.

2007

→ Solvay Prize

- Prof. dr. Vincent Timmerman (UA)
Molecular genetics and biology of Charcot-Marie-Tooth neuropathies.

→ Baron van Gysel de Meise Prize

- Prof. dr. Marc Pamentier (ULB)
Characterization of the role of G protein-coupled receptors in the central nervous system by using genetically invalidated mouse models.

→ Monique Brauns Prize

- Prof. dr. Pierre Maquet (ULg)
*Human Brain Function in sleep.
Studies in man by multimodal functional neuroimaging.*

2008

→ UCB Award 2008 - UCB Prize for neuroscientific research in Belgium

- Prof. Rik Vandenberghe, MD, PhD (K.U.Leuven)
Functional reorganisation of the language system in probable Alzheimer's disease, primary progressive aphasia, and cognitive aging.

→ Viscountess Valine de Spoelberch Prize

- Prof. Veerle Baekelandt (K.U.Leuven)
The role of the Parkinson's disease linked kinases LRRK2 and PINK1 in cellular signalling: A cellular and in vivo study.

→ Solvay Prize

- Prof. Eric Bellefroid (ULB)
Molecular mechanisms of early neural crest development.

→ Baron van Gysel de Meise Prize

- Prof. Bruno Rossion (UCL)
Clarifying the functional neuroanatomy of human face recognition by combining neuroimaging and studies of brain-damaged neurological patients.

→ Monique Brauns Prize

- Prof. Ludo Van Den Bosch (K.U.Leuven)
Role of excitotoxicity in motor neuron degeneration.

2009

→ Solvay Prize

- Prof. dr. Pierre Vanderhaeghen (ULB)
Molecular mechanisms controlling the development and evolution of the cerebral cortex.

→ Baron van Gysel de Meise Prize

- Prof. dr. Peter Carmeliet (K.U.Leuven)
Unraveling the role and therapeutic potential of Flt1 receptor ligands in amyotrophic lateral sclerosis (ALS).

→ CBC Prize

- Prof. dr. Pierre Maquet (ULg)
Characterization of spontaneous brain activity in unconscious participants by multimodal functional neuroimaging (EEG, fMRI, PET).

→ Monique Brauns Prize

- Prof. dr. André Goffinet (UCL)
Genetic, molecular and cellular mechanisms of cortical development.

Prijs – Prix Baron van Gysel de Meise 2009

→ **Unraveling the role and therapeutic potential of Fit1 receptor ligands in amyotrophic lateral sclerosis (ALS).**

Inleiding

Prof. Dr. Peter Carmeliet en zijn onderzoeksgroep richtten hun onderzoek op het ontrafelen van de moleculaire basis van angiogenese (de vorming van bloedvaten) en het vertalen van deze genetische inzichten in therapeutische concepten. Recent sloeg Peter Carmeliet met zijn onderzoek een nieuw richting in, waar hij de onverwachte link tussen bloedvaten en zenuwen wil bestuderen. Deze **NEURO-VASCULAIRE** link, oorspronkelijk ontdekt zo'n 500 jaar geleden door de Belgische anatoom Andreas Vesalius (hij herkende de parallel anatomische patronen tussen vaten en zenuwen), is van medisch belang voor gezondheid en ziekte.

De missie van de onderzoeksgroep van Peter Carmeliet is: *(i)* de bestaande expertise op het gebied van **ANGIOGENESE** blijven toe te passen en uit te bereiden: door de genetische basis verder te ontrafelen, nieuwe angiogene genen te ontdekken en hun functie *in vivo* te bepalen; door het therapeutische potentieel van de nieuwe ("in huis ontwikkelde") angiogenese remmers preklinisch en klinisch te screenen, identificeren en evalueren, door strategieën vanuit het labo tot de kliniek en vice versa te gebruiken, de algehele efficiëntie te verbeteren en de resistentie tegen anti-angiogene behandelingen te reduceren *(ii)* te investeren in onderzoek naar de **NEURO-VASCULAIRE** link: door het moleculaire mechanisme, en in het bijzonder de rol te definiëren van de *Vasculaire Endotheliale Groeifactor* (VEGF) familie en andere angiogene genen, in de neuro-vasculaire link in ontwikkeling en neurodegeneratie; door bijkomende VEGF-gebaseerde therapeutische strategieën preklinisch te ontwikkelen en het therapeutisch potentieel van VEGF in Amyotrofe Laterale Sclerose (ALS) klinisch te evalueren.

Onderzoek

ALS is een tragische aandoening waarbij de motorneuronen in het centraal zenuwstelsel selectief en progressief afsterven. Hierdoor atrofiëren de spraak-, beweging, en ademhalingsspieren en geraakt de ALS patiënt geleidelijk verlamd. ALS is een relatief frequente neurodegeneratieve aandoening die 5 à 10 sterftes per 100.000 mensen veroorzaakt. Omdat de precieze oorzaak van ALS in vele gevallen niet gekend is, is er momenteel geen doeltreffende therapie beschikbaar. Het enige geneesmiddel geregistreerd in België is Rilutek® (riluzol). Rilutek® vertraagt weliswaar het verzwakken van de spieren maar verlengt de levensverwachting van een ALS patiënt met slechts drie maanden. Er is dus dringend nood aan een meer afdoende therapie voor deze schrijnende aandoening. Enkele jaren geleden werd op het laboratorium van Prof. Carmeliet de onverwachte maar spectaculaire ontdekking gedaan dat VEGF, één van de voornaamste regulators van bloedtoevoer en bloedvatvorming, ook belangrijk is voor motorneuronen. Zo ontwikkelden transgene muizen die onvoldoende VEGF produceren (VEGF^{0/0} muizen) een progressieve vorm van motorneurondegeneratie met neuropathologische en klinische kenmerken van ALS. Verder onderzoek bracht aan het licht dat een tekort aan VEGF ook bij de mens het risico op ALS vergroot. Deze inzichten hebben aangetoond dat VEGF een veelbelovend kandidaat is om ALS te behandelen.

Door VEGF op verschillende manieren toe te dienen, kon vastgesteld worden dat VEGF consistent de klinische outcome in diersystemen voor ALS verbeterde. Intracerebroventriculaire toediening van het VEGF eiwit verlengde de levensverwachting van ratten met 15% - daarmee werd voor het eerst aangetoond dat ook recombinante eiwittherapie een gunstig effect kan hebben in diersystemen van ALS. Klinische trials op ALS patienten zijn in November 2008 van start gegaan.

VEGF is een aantrekkelijk molecuul om nieuwe therapieën in ALS te ontwikkelen. VEGF behoort echter tot een familie van groeifactoren die mogelijk allemaal een rol spelen in ALS. Zo blijkt het VEGF homoloog, **VEGF-B**, een rol te spelen in cerebrovasculaire aandoeningen. Verder onderzoek binnen het laboratorium van Prof. Peter Carmeliet zal zich focussen op de rol van VEGF-B, en zijn receptor Fit1. Zo hoopt de onderzoeksgroep het mechanisme en therapeutisch potentieel van VEGF-B in ALS te kunnen ontrafelen. Hiervoor zal gebruik gemaakt worden van de beschikbare ALS diersystemen door deze verder te karakteriseren en na te gaan of VEGF-B: *(i)* rechtstreeks inwerkt via motorneuronen; onrechtstreeks *(ii)* via gliacellen of *(iii)* via satellietcellen in de skeletspieren. Het therapeutisch effect van VEGF-B zal tevens met gentherapie en eiwittherapie in transgene muizen worden nagaan.

- Prof. dr. Peter Carmeliet (K.U.Leuven)
Vesalius Research Institute
Campus Gasthuisberg, Herestraat 49 – 3000 Leuven, Belgium
Tel.: +32 16 34 57 72
E-mail: Peter.Carmeliet@med.kuleuven.be

Prijs – Prix CBC 2009

→ **Characterization of spontaneous brain activity in unconscious participants by multimodal functional neuroimaging (EEG, fMRI, PET).**

Nos travaux visent à mieux connaître le sommeil humain normal grâce à l'utilisation des techniques de neuroimagerie cérébrale multimodale (électro-encéphalographie, imagerie par résonance fonctionnelle) chez l'homme. Trois domaines de recherche sont explorés.

Le premier domaine de recherche concerne la régulation de la veille et du sommeil. L'horloge des phases de veille et de sommeil sont le fruit d'une double régulation. L'une, circadienne, témoigne de l'activité de notre horloge interne, située dans le noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus, dont la période d'oscillation spontanée est proche de 24 heures. L'autre rend compte de la pression de sommeil qui croît avec la durée de la veille préalable. Ce facteur homéostatique est encore mal connu mais semble intimement lié au fonctionnement cérébral et aux besoins énergétiques neuronon-gliaux qui en découlent. Nos travaux récents ont montré, pour la première fois chez l'homme, que ces deux facteurs n'agissent pas de manière indépendante mais au contraire interagissent étroitement. Leur interaction se traduit par exemple par une modulation de l'activité de l'aire suprachiasmatique par le besoin de sommeil accumulé (Science, 2009).

La lumière est le synchronisateur principal de l'horloge interne. L'information concernant le niveau de lumière ambiante est transmise au cerveau par un système de photoréception particulier, utilisant la mélanopsine comme photopigment. Ce dernier est particulièrement sensible à la lumière bleue. Nos travaux ont montré l'effet de la lumière, en particulier la lumière bleue, sur le fonctionnement cérébral (Current Biology, 2006 ; PLoS One 2007).

Le deuxième domaine de recherche concerne la caractérisation de l'activité cérébrale régionale liée aux oscillations typiques du sommeil, comme les fuseaux ou les ondes lentes du sommeil lent. Grâce à l'enregistrement simultané de données électro-encéphalographiques et de résonance magnétique fonctionnelle, nous avons pu, pour la première fois, montrer que les fuseaux de sommeil s'accompagnaient d'une activité systématique dans le thalamus, les cortex temporal supérieur et cingulaire antérieur (PNAS, 2007). Les ondes lentes du sommeil sont elles associées à une activité de certaines régions des cortex frontal et pariétal mais aussi du tronc cérébral et du cervelet (PNAS, 2008).

Le troisième domaine de recherche cherche à déterminer quelle est l'importance fonctionnelle respective des périodes de veille et de sommeil, notamment leur implication dans la consolidation des traces mnésiques. Nous avons montré que l'activité régionale cérébrale était modifiée par un apprentissage préalable (Nature Neuroscience, 2000 ; Neuron, 2004) et que la privation de sommeil modifiait la consolidation des traces mnésique, même à long terme, six mois après l'encodage (PLoS Biology, 2007 ; PNAS, 2007).

- Prof. dr. Pierre Maquet (Ulg)
Cyclotron Research Centre - B30
University of Liège - Sart Tilman – 4000 Liège, Belgium
Tel.: + 32 4 366 36 87 – Fax: + 32 4 366 29 46
E-mail: pmaquet@ulg.ac.be

Prijs – Prix Monique Brauns 2009

→ **Genetic, molecular and cellular mechanisms of cortical development.**

Le groupe de André Goffinet et Fadel Tissir étudie le rôle des gènes de polarité cellulaire planaire au cours du développement.

Pour ce faire, ils ont produit des mutants constitutifs et conditionnels pour les cadhérines Celsr1, 2 et 3 et analysent les phénotypes neurologiques résultant de ces mutations.

- Prof. dr. André Goffinet (UCL)
Univ. Louvain Med. School
73, Av. E. Mounier, box DENE 73.82 – 1200 Brussels, Belgium
Tel.: +32 2 764 73 86 – Fax: +32 2 764 74 85
E-mail: Andre.Goffinet@uclouvain.be
Website: www.md.ucl.ac.be/dene/

Wetenschappelijk Comité 2008-2011 – Comité Scientifique 2008-2011

→ **Voorzitter – Président**
- Prof. dr. em. Baron de Barys

→ **Effectieve leden – Membres effectifs**
- Prof. dr. Wim Robberecht (K.U.Leuven)
- Prof. dr. Patrick Cras (UA)
- Prof. dr. Louis Hue (UCL)
- Prof. dr. Paul Boon (UGent)
- Prof. dr. Sylvain Meuris (ULB)
- Prof. dr. Philippe Lefebvre (ULg)
- Prof. dr. Jean Jacqy (UMH)
- Prof. dr. em. Guy Ebinger (VUB)

→ **Plaatsvervangende leden – Membres suppléants**
- Prof. dr. Jan Goffin (K.U.Leuven)
- Prof. dr. Marie-José Tassignon (UA)
- Prof. dr. Pierre Gianello (UCL)
- Prof. dr. Jan De Bleecker (UGent)
- Prof. dr. Yvon Englert (ULB)
- Prof. dr. Jacques Boniver (ULg)
- Prof. dr. Olivier De Backer (FUNDP)
- Prof. dr. Axel Bossuyt (VUB)

→ **Administratief secretaris – Secrétaire administratif**
- De heer Erik Dhondt

Contact-info

→ **Directeur**
- Prof. dr. em. Baron de Barys
J.J. Crocq/laan 3, Avenue J.J. Crocq
B-1020 Brussel/Bruxelles - België/Belgique
Tel.: +32 2 478 35 56
Fax: +32 2 478 24 13
GSM: +32 475 90 54 90
E-mail: thierry@debarys.be

→ **Secretaris – Secrétaire**
- De heer Erik Dhondt
J.J. Crocq/laan 3, Avenue J.J. Crocq
B-1020 Brussel/Bruxelles - België/Belgique
Tel.: +32 2 478 35 56
Fax: +32 2 478 24 13
E-mail: fmre.gske@skynet.be, erik.dhondt@skynet.be, e.l.dhondt@skynet.be

www.fmre-gske.be, www.fmre-gske.eu, www.fmre-gske.com

→ **Fiscaal aftrekbaar vanaf € 30** (voor schenkers die vallen onder de Belgische taks code) – **Déductibilité fiscale à partir de € 30** (pour les donateurs qui relèvent de la taxe code belge)
ING 310-1003064-73
IBAN: BE27 3101 0030 6473
BIC: BBRUBEBB

Wetenschappelijke prijzen 2009

Prix scientifiques 2009

4 juni 2009

Uitreiking – Remise

Geneeskundige Stichting
Koningin Elisabeth

Fondation Médicale
Reine Elisabeth

→ **Functional reorganization of the language system in probable Alzheimer's disease primary progressive aphasia, and cognitive aging**

In het Laboratorium voor Cognitieve Neurologie onderzoeken we ondermeer bij patiënten met focale corticale ischemie of met corticale neurodegeneratieve aantasting welke delen van het taalnetwerk beschadigd zijn, welke weerslag dit heeft op specifieke taalprocessen en via welke mechanismen de hersenen voor dergelijke schade kunnen compenseren.

"Amnesic mild cognitive impairment" (MCI) is klinisch gekenmerkt door geïsoleerde aantasting van het episodisch geheugen en relatieve bewaring van de instrumentele activiteiten van het dagelijks leven. MCI is op dit ogenblik de beste klinische benadering van het pre-dementiestadium van de ziekte van Alzheimer (AD). We gingen in een fMRI studie bij 13 MCI patiënten en 14 controles na of er subklinische aantasting is van het taalsysteem [4] bij MCI. Als enige gebied binnen het taalnetwerk bleek het posterieure derde van de linker s. temporalis superior (STS) aangetast bij amnestisch MCI. Deze hypo-activiteit correleerde met een verminderde snelheid van identificatie van visueel gepresenteerde woorden [6].

Op grond hiervan [6] voorspelden we dat net zoals bij MCI patiënten, ook bij patiënten met een beginstadium van klinisch vermoedelijke ziekte van Alzheimer het posterieure derde van de linker STS een area van predilectie zou zijn. In een consecutieve reeks van 15 AD patiënten t.o.v. 16 controlepersonen bleek het posterieure derde van de STS dat hypo-actief was bij MCI, ook bij AD hypo-actief [3]. In de rechterhemisfeer was er verhoogde activiteit contralateraal aan het hypo-actieve linker STS gebied in een subset van de AD patiënten. Deze subset van AD patiënten vertoonden allen een normale figuurbenoeming op de Boston Naming test (BNT), een conventionele test van woordvinding. Patiënten die de rechter STS minder of in gelijke mate activeerden t.o.v. normalen, scoorden op de BNT pathologisch [3]. Hieruit besluiten we dat functionele reorganisatie van het taalnetwerk optreedt in een vroegtijdig stadium van AD: Er is activatie buiten het normaal geactiveerde netwerk en ten tweede correleert deze activiteit positief met performantie.

Voor het eerst is het mogelijk om bij de ziekte van Alzheimer Aβ amyloïddepositie te meten met Pittsburgh Compound B (PIB), gemarkeerd met ¹¹C of meer recent ¹⁸F [2]. Door de integratie van functionele MRI en PIB-PET toonden we aan dat de klinische taaldeficits van de patiënten hoofdzakelijk samenhangen met de functionele MRI-patronen, m.n. de graad van functionele reorganisatie, eerder dan met de hoeveelheid Aβ amyloïddepositie [3]. Een tweede belangrijke uitkomst van dit onderzoek [3] was de aanwezigheid van verhoogde Aβ amyloïddepositie bij een subset van cognitief intacte oudere vrijwilligers (3/16). Nauwgezet neuropsychologisch onderzoek toonde geen onderscheid qua cognitieve performantie tussen de PIB-positieve en de PIB-negatieve vrijwilligers.

In dit project zullen we functionele reorganisatie in respons op Aβ-gerelateerde schade op volgende manier verder onderzoeken:

We zullen de hypothese testen dat PIB-positieve cognitief intacte vrijwilligers in staat zijn om tijdens taaltaken te compenseren voor de verhoogde amyloïddepositie door rekrutering van de rechter STS. We zullen nagaan of PIB-positieve, cognitief intacte vrijwilligers meer rechter STS activiteit vertonen dan PIB-negatieve vrijwilligers tijdens associatief-semanticke taken. We zullen ook bepalen hoe 2 genetische polymorfismen, apolipoproteïne E ε4 en Brain Derived Neural Growth Factor (BDNF) val66met, PIB-positiviteit en functionele reorganisatie beïnvloeden bij cognitief intacte vrijwilligers. Het vermelde BDNF polymorfisme is geassocieerd met verminderde neurale plasticiteit en verlaagde amplitude van hippocampale fMRI activiteit tijdens episodische geheugentaken.

Dit onderzoek zal inzicht verlenen in functionele reorganisatie in het vroegtijdig stadium van klinisch vermoedelijke ziekte van Alzheimer.

- Prof. Rik Vandenberghe, MD, PhD (K.U.Leuven)

Afdeling Experimentele Neurologie, K.U.Leuven
UZ Herestraat 49 bus 7003 – 3000 Leuven
Tel.: +32 16 34 42 80 – Fax: +32 16 34 42 85
E-mail: Rik.Vandenberghe@med.kuleuven.be
Website: www.kuleuven.ac.be/molvirgen/

→ **15:00 Inleiding – Introduction**

- Baron Vanneste

Voorzitter van de Raad van Bestuur – Président du Conseil d'Administration

→ **Toespraak – Allocution**

- H.K.H. Prinses Astrid – S.A.R. La Princesse Astrid

Erevoorzitter – Présidente d'honneur

→ **Voorstelling laureaten – Présentation des lauréats**

- Prof. dr. em. Baron de Barys

Wetenschappelijk directeur – Directeur scientifique

→ **Tussenkomst – Intervention**

- Mr. Werner Cautreels, Solvay nv

Group General Manager Pharma Sector

- Mr. Gilbert Heregots

Prix Monique Brauns

→ **Overhandiging van de prijzen door H.K.H. Prinses Astrid – Remise des prix par S.A.R. La Princesse Astrid**

- Prijs – Prix Monique Brauns 2009

aan/au prof. dr. André Goffinet (UCL)

- Prijs – Prix CBC 2009

aan/au prof. dr. Pierre Maquet (ULg)

- Prijs – Prix Baron van Gysel de Meise 2009

aan/au prof. dr. Peter Carmeliet (K.U.Leuven)

- Solvay Prize 2009

aan/au prof. dr. Pierre Vanderhaeghen (ULB)

→ **Voorstelling laureaat prijs UCB Award – Présentation du lauréat du prix UCB Award**

- Prof. dr. em. Baron de Barys

Wetenschappelijk directeur – Directeur scientifique

→ **Voorstelling – Présentation UCB**

- Mevr. Iris Löw-Friedrich

Exc. vice Pres. Dev. Chief Med. Off.

- Mr. Didier Malherbe

Administrateur délégué UCB Belgium

→ **Voorstelling - Présentation UCB Award**

- Prof. Rik Vandenberghe, MD, PhD (K.U.Leuven)

→ **Overhandiging van de prijs – Remise du prix**

- H.K.H. Prinses Astrid – S.A.R. La Princesse Astrid

→ **Receptie – Réception**

→ **UCB Award**

UCB Prijs voor neurowetenschappelijk onderzoek in België

Prix UCB pour la recherche scientifique en Belgique

- € 100.000

- Aan/Au prof. Rik Vandenberghe, MD, PhD (K.U.Leuven)

Functional reorganization of the language system in probable Alzheimer's disease primary progressive aphasia, and cognitive aging

→ **Solvay Prize 2009**

- € 25.000

- Aan/Au prof. dr. Pierre Vanderhaeghen (ULB)

Molecular mechanisms controlling the development and evolution of the cerebral cortex.

→ **Prijs – Prix Baron van Gysel de Meise 2009**

- € 12.500

- Aan/Au prof. dr. Peter Carmeliet (K.U.Leuven)

Unraveling the role and therapeutic potential of Flt1 receptor ligands in amyotrophic lateral sclerosis (ALS).

→ **Prijs – Prix CBC 2009**

- € 5.000

- Aan/Au prof. dr. Pierre Maquet (Ulg)

Characterization of spontaneous brain activity in unconscious participants by multimodal functional neuroimaging (EEG, fMRI, PET).

→ **Prijs – Prix Monique Brauns 2009**

- € 3.000

- Aan/Au prof. dr. André Goffinet (UCL)

Genetic, molecular and cellular mechanisms of cortical development.

→ **Des cellules souches au cortex cérébral: mécanismes et applications aux maladies neurologiques.**

Le cortex cérébral est l'une des structures les plus importantes de notre cerveau: c'est lui qui contrôle nos mouvements, nos perceptions, et nos fonctions cognitives supérieures comme le langage articulé ou la pensée abstraite. Il est aussi la cible de nombreuses maladies neurologiques (accidents vasculaires, maladies dégénératives, retards mentaux et troubles neuropsychiatriques, épilepsies), dont beaucoup restent incurables aujourd'hui. En corrélation avec ses nombreuses fonctions, le cortex cérébral est organisé selon de multiples niveaux de complexité: il est constitué de plusieurs centaines de types de neurones différents, répartis en diverses couches et aires corticales spécifiques. Cette myriade de neurones spécialisés est essentielle à l'exercice des diverses fonctions corticales.

Si la complexité du cortex lui confère sa puissance fonctionnelle, elle rend aussi son étude particulièrement difficile. Face à ce constat, nous avons au cours des dernières années tenté de générer des « modèles réduits » du cortex, s'appuyant sur les technologies émergentes des cellules souches embryonnaires pluripotentes (cellules ES). Ces cellules se caractérisent par deux propriétés essentielles: d'une part la capacité d'auto-renouvellement (qui confère à ces cellules une certaine forme d'immortalité), et d'autre part la pluripotence (qui est la capacité à se différencier en de nombreux types cellulaires). Récemment, les travaux de notre équipe ont ainsi permis de montrer que les cellules ES de souris peuvent être transformées en neurones du cortex, selon un mécanisme qui récapitule une grande partie de la complexité corticale, mais au sein de boîtes de cultures cellulaires. Ces neurones, bien que générés entièrement en dehors du cerveau, sont fonctionnels et ressemblent en tous points examinés aux neurones corticaux natifs. De façon cruciale, lorsque ces cellules corticales différenciées in vitro sont greffées dans le cortex de souris, elles développent des connexions avec le cerveau hôte qui sont très similaires à celles du cortex cérébral.

Ces données ont ainsi permis de proposer un mécanisme intrinsèque de développement du cortex cérébral, qui constitue un outil potentiellement prometteur non seulement pour l'étude du développement cortical, mais aussi pour la recherche pharmaceutique et médicale. En effet, ce système offre pour la première fois l'accès à une source illimitée et fiable de neurones spécifiques du cortex, pouvant être utilisés pour « modéliser » le développement du cortex cérébral les normal et pathologique. A plus long terme, les neurones ainsi générés artificiellement pourraient aussi être utilisés dans la perspective de thérapies cellulaires de maladies neurologiques touchant le cortex.

- Prof. dr. Pierre Vanderhaeghen (ULB)

*Institute of Interdisciplinary Research (IRIBHN)
ULB, Campus Erasme
808, Route de Lennik – 1070 Brussels, Belgium
Tel.: +32 2 555 41 86 – Fax: +32 2 555 46 55
E-mail: pvdhaegh@ulb.ac.be*

Prix Monique Brauns 2009

€ 3.000

**Remise du prix par S.A.R. la Princesse Astrid et
Monsieur Heregots**

Lauréat

Prof. dr. André Goffinet (UCL)

Univ. Louvain Med. School

73, Av. E. Mounier, box DENE 73.82 – 1200 Brussels, Belgium

Tel.: +32 2 764 73 86 – Fax: +32 2 764 74 85

E-mail: Andre.Goffinet@uclouvain.be

Website: www.md.ucl.ac.be/dene/



Projet de recherche:

“Genetic, molecular and cellular mechanisms of cortical development.”

Le groupe de André Goffinet et Fadel Tissir étudie le rôle des gènes de polarité cellulaire planaire au cours du développement. Pour ce faire, ils ont produit des mutants constitutifs et conditionnels pour les cadhérines Celsr1, 2 et 3 et analysent les phénotypes neurologiques résultant de ces mutations.”

Prix CBC 2009

€ 5.000

**Remise du prix par S.A.R. la Princesse Astrid et
Monsieur Christian Deleu, Président CBC Banque**

Lauréat

Prof. dr. Pierre Maquet (Ulg)

Cyclotron Research Centre - B30

University of Liège - Sart Tilman – 4000 Liège, Belgium

Tel.: + 32 4 366 36 87 – Fax: + 32 4 366 29 46

E-mail: pmaquet@ulg.ac.be



Projet de recherche:

“Characterization of spontaneous brain activity in unconscious participants by multimodal functional neuro-imaging (EEG, fMRI, PET)”

Nos travaux visent à mieux connaître le sommeil humain normal grâce à l'utilisation des techniques de neuro-imagerie cérébrale multimodale (électro-encéphalographie, imagerie par résonance fonctionnelle) chez l'homme. Trois domaines de recherche sont explorés.

Le **premier domaine de recherche** concerne la régulation de la veille et du sommeil. L'horaire des phases de veille et de sommeil sont le fruit d'une double régulation. L'une, circadienne, témoigne de l'activité de notre horloge interne, située dans le noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus, dont la période d'oscillation spontanée est proche de 24 heures. L'autre rend compte de la pression de sommeil qui croît avec la durée de la veille préalable. Ce facteur homéostatique est encore mal connu mais semble intimement lié au fonctionnement cérébral et aux besoins énergétiques neurono-gliaux qui en découlent. Nos travaux récents ont montré, pour la première fois chez l'homme, que ces deux facteurs n'agissent pas de manière indépendante mais au contraire interagissent étroitement. Leur interaction se traduit par exemple par une modulation de l'activité de l'aire suprachiasmatique par le besoin de sommeil accumulé (Science, 2009).

La lumière est le synchronisateur principal de l'horloge interne. L'information concernant le niveau de lumière ambiante est transmise au cerveau par un système de photoréception particulier, utilisant la mélanopsine comme photopigment. Ce dernier est particulièrement sensible à la lumière bleue. Nos travaux ont montré l'effet de la lumière, en particulier la lumière bleue, sur le fonctionnement cérébral (Current Biology, 2006 ; PloS One 2007).

Le **deuxième domaine de recherche** concerne la caractérisation de l'activité cérébrale régionale liée aux oscillations typiques du sommeil, comme les fuseaux ou les ondes lentes du sommeil lent. Grâce à l'enregistrement simultané de

données électro-encéphalographiques et de résonance magnétique fonctionnelle, nous avons pu, pour la première fois, montrer que les fuseaux de sommeil s'accompagnaient d'une activité systématique dans le thalamus, les cortex temporal supérieur et cingulaire antérieur (PNAS, 2007). Les ondes lentes du sommeil sont elles associées à une activité de certaines régions des cortex frontal et pariétal mais aussi du tronc cérébral et du cervelet (PNAS, 2008).

Le **troisième domaine de recherche** cherche à déterminer quelle est l'importance fonctionnelle respective des périodes de veille et de sommeil, notamment leur implication dans la consolidation des traces mnésiques. Nous avons montré que l'activité régional cérébrale était modifiée par un apprentissage préalable (Nature Neuroscience, 2000 ; Neuron, 2004) et que la privation de sommeil modifiait la consolidation des traces mnésique, même à long terme, six mois après l'encodage (PLoS Biology, 2007 ; PNAS, 2007).

Prijs Baron van Gysel de Meise

€ 12.500

**Overhandiging van de prijs door H.K.H. Prinses Astrid en
Baron van Gysel de Meise**

Lauréaat

Prof. dr. Peter Carmeliet (K.U.Leuven)

Vesalius Research Institute

Campus Gasthuisberg, Herestraat 49 – 3000 Leuven, Belgium

Tel.: +32 16 34 57 72

E-mail: Peter.Carmeliet@med.kuleuven.be



Onderzoeksproject:

“Unraveling the role and therapeutic potential of Fli1 receptor ligands in amyotrophic lateral sclerosis (ALS)”.

Prof. Dr. Peter Carmeliet en zijn onderzoeksgroep richtten hun onderzoek op het ontrafelen van de moleculaire basis van angiogenese (de vorming van bloedvaten) en het vertalen van deze genetische inzichten in therapeutische concepten. Recent sloeg Peter Carmeliet met zijn onderzoek een nieuwe richting in, waar hij de onverwachte link tussen bloedvaten en zenuwen wil bestuderen. Deze **NEURO-VASCULAIRE** link, oorspronkelijk ontdekt zo'n 500 jaar geleden door de Belgische anatoom Andreas Vesalius (hij herkende de parallel anatomische patronen tussen vaten en zenuwen), is van medisch belang voor gezondheid en ziekte.

De missie van de onderzoeksgroep van Peter Carmeliet is: *(i)* de bestaande expertise op het gebied van **ANGIO-GENESE** blijven toe te passen en uit te bereiden: door de genetische basis verder te ontrafelen, nieuwe angiogene genen te ontdekken en hun functie *in vivo* te bepalen; door het therapeutische potentieel van de nieuwe (“in huis ontwikkelde”) angiogenese remmers preklinisch en klinisch te screenen, identificeren en evalueren, door strategieën vanuit het labo tot de kliniek en vice versa te gebruiken, de algehele efficiëntie te verbeteren en de resistentie tegen anti-angiogene behandelingen te reduceren *(ii)* te investeren in onderzoek naar de **NEURO-VASCULAIRE** link: door het moleculaire mechanisme, en in het bijzonder de rol te definiëren van de *Vasculaire Endotheliale Groeifactor* (VEGF) familie en andere angiogene genen, in de neuro-vasculaire link in ontwikkeling en neurodegeneratie; door bijkomende VEGF-gebaseerde therapeutische strategieën preklinisch te ontwikkelen en het therapeutisch potentieel van VEGF in Amyotrofe Laterale Sclerose (ALS) klinisch te evalueren.

Onderzoek

ALS is een tragische aandoening waarbij de motorneuronen in het centraal zenuwstelsel selectief en progressief afsterven. Hierdoor atrofiëren de spraak-, beweging-, en ademhalingsspieren en geraakt de ALS patiënt geleidelijk

verlamd. ALS is een relatief frequente neurodegeneratieve aandoening die 5 à 10 sterftes per 100.000 mensen veroorzaakt. Omdat de precieze oorzaak van ALS in vele gevallen niet gekend is, is er momenteel geen doeltreffende therapie beschikbaar. Het enige geneesmiddel geregistreerd in België is Rilutek® (riluzol). Rilutek® vertraagt weliswaar het verzwakken van de spieren maar verlengt de levensverwachting van een ALS patiënt met slechts drie maanden. Er is dus dringend nood aan een meer afdoende therapie voor deze schrijnende aandoening.

Enkele jaren geleden werd op het laboratorium van Prof. Carmeliet de onverwachte maar spectaculaire ontdekking gedaan dat **VEGF**, één van de voornaamste regulators van bloedtoevoer en bloedvatvorming, ook belangrijk is voor motorneuronen. Zo ontwikkelden transgene muizen die onvoldoende VEGF produceren (VEGF^{Δ/Δ} muizen) een progressieve vorm van motorneurondegeneratie met neuropathologische en klinische kenmerken van ALS. Verder onderzoek bracht aan het licht dat een tekort aan VEGF ook bij de mens het risico op ALS vergroot. Deze inzichten hebben aangetoond dat VEGF een veelbelovend kandidaat is om ALS te behandelen.

Door VEGF op verschillende manieren toe te dienen, kon vastgesteld worden dat VEGF consistent de klinische outcome in diermodellen voor ALS beterde. Intracerebroventriculaire toediening van het VEGF eiwit verlengde de levensverwachting van ratten met 15% - daarmee werd voor het eerst aangetoond dat ook recombinante eiwittherapie een gunstig effect kan hebben in diermodellen van ALS. Klinische trials op ALS patienten zijn in November 2008 van start gegaan.

VEGF is een aantrekkelijk molecule om nieuwe therapieën in ALS te ontwikkelen. VEGF behoort echter tot een familie van groeifactoren die mogelijks allemaal een rol spelen in ALS. Zo blijkt het VEGF homoloog, **VEGF-B**, een rol te spelen in cerebrovasculaire aandoeningen. Verder onderzoek binnen het laboratorium van Prof. Peter Carmeliet zal zich focussen op de rol van VEGF-B, en zijn receptor Flt1. Zo hoopt de onderzoeksgroep het mechanisme en therapeutisch potentieel van VEGF-B in ALS te kunnen ontrafelen. Hiervoor zal gebruik gemaakt worden van de beschikbare ALS dierenmodellen door deze verder te karakteriseren en na te gaan of VEGF-B: *(i)* rechtstreeks inwerkt via motorneuronen; *(ii)* onrechtstreeks *(ii)* via gliacellen of *(iii)* via satellietcellen in de skeletspieren. Het therapeutisch effect van VEGF-B zal tevens met gentherapie en eiwittherapie in transgene muizen worden nagaan.

Solvay Prize 2009

€ 25.000

**Remise du prix par S.A.R. la Princesse Astrid et
Monsieur Wener Cautreels, Solvay S.A**

Lauréat

Prof. dr. Pierre Vanderhaeghen (ULB)

Institute of Interdisciplinary Research (IRIBHN)

ULB, Campus Erasme

808, Route de Lennik – 1070 Brussels, Belgium

Tel.: +32 2 555 41 86 – Fax: +32 2 555 46 55

E-mail: pvdhaegh@ulb.ac.be



Projet de recherche:

“Des cellules souches au cortex cérébral: mécanismes et applications aux maladies neurologiques”

Le cortex cérébral est l'une des structures les plus importantes de notre cerveau: c'est lui qui contrôle nos mouvements, nos perceptions, et nos fonctions cognitives supérieures comme le langage articulé ou la pensée abstraite. Il est aussi la **cible de nombreuses maladies neurologiques** (accidents vasculaires, maladies dégénératives, retards mentaux et troubles neuropsychiatriques, épilepsies), dont beaucoup restent incurables aujourd'hui. En corrélation avec ses nombreuses fonctions, le cortex cérébral est organisé selon de multiples niveaux de complexité: il est constitué de plusieurs centaines de types de neurones différents, répartis en diverses couches et aires corticales spécifiques. Cette myriade de neurones spécialisés est essentielle à l'exercice des diverses fonctions corticales.

Si la complexité du cortex lui confère sa puissance fonctionnelle, elle rend aussi son étude particulièrement difficile. Face à ce constat, nous avons au cours des dernières années tenté de générer des « **modèles réduits** » du cortex, s'appuyant sur les technologies émergentes des **cellules souches embryonnaires pluripotentes** (cellules ES). Ces cellules se caractérisent par deux propriétés essentielles : d'une part la capacité d'auto-renouvellement (qui confère à ces cellules une certaine forme d'immortalité), et d'autre part la pluripotence (qui est la capacité à se différencier en de nombreux types cellulaires). Récemment, les travaux de notre équipe ont ainsi permis de montrer que les cellules ES de souris peuvent être transformées en neurones du cortex, selon un mécanisme qui récapitule une grande partie de la complexité corticale, mais au sein de boîtes de cultures cellulaires. Ces neurones, bien que générés entièrement en dehors du cerveau, sont fonctionnels et ressemblent en tous points examinés aux neurones corticaux natifs. De façon cruciale, lorsque ces cellules corticales différenciées *in vitro* sont greffées dans le cortex de souris, elles développent des connexions avec le cerveau hôte qui sont très similaires à celles du cortex cérébral.

Ces données ont ainsi permis de proposer un **mécanisme intrinsèque de développement du cortex** cérébral, qui constitue un outil potentiellement prometteur non seulement pour l'étude du développement cortical, mais aussi pour la recherche pharmaceutique et médicale. En effet, ce système offre pour la première fois l'accès à une source illimitée et fiable de neurones spécifiques du cortex, pouvant être utilisés pour « modéliser » le développement du cortex cérébral normal et pathologique. A plus long terme, les neurones ainsi générés artificiellement pourraient aussi être utilisés dans la perspective de thérapies cellulaires de maladies neurologiques touchant le cortex.

UCB Award

€ 100.000

**Overhandiging van de prijs door H.K.H. Prinses Astrid en
Mevrouw Iris Löw-Friedrich, Executive Vice President UCB Group**

Lauréaat

Prof. Rik Vandenberghe, MD, PhD (K.U.Leuven)

Afdeling Experimentele Neurologie, K.U.Leuven

UZ Herestraat 49 bus 7003 – 3000 Leuven

Tel.: +32 16 34 42 80 – Fax: +32 16 34 42 85

E-mail: Rik.Vandenberghe@med.kuleuven.be

Website: www.kuleuven.ac.be/molvirgen/



Onderzoekstopics:

Cognitieve neurowetenschappen van visuele aandacht en semantisch geheugen In vivo beeldvorming van cognitieve hersensystemen, neurotransmittersystemen en pathogenetische processen bij normale veroudering, bij corticale neurodegeneratieve aandoeningen (ziekte van Alzheimer en frontotemporale degeneratie) en bij corticale ischemische letsels, met gebruik van functionele magnetische resonantie en positron-emissie-tomografie
Integratie van human brain mapping in cognitieve intacte vrijwilligers met psychofysische en beeldvormingsstudies bij patiënten met cognitieve deficits

Onderzoeksproject:

“Functional reorganisation of the language system in probable Alzheimer’s disease, primary progressive aphasia and cognitive aging”

In het Laboratorium voor Cognitieve Neurologie onderzoeken we ondermeer bij patiënten met focale corticale ischemie [1, 7] of met corticale neurodegeneratieve aantasting [3, 5, 6, 8] welke delen van het taalnetwerk beschadigd zijn, welke weerslag dit heeft op specifieke taalprocessen en via welke mechanismen de hersenen voor dergelijke schade kunnen compenseren.

“Amnestic mild cognitive impairment” (MCI) is klinisch gekenmerkt door geïsoleerde aantasting van het episodisch geheugen en relatieve bewaring van de instrumentele activiteiten van het dagelijks leven. MCI is op dit ogenblik de beste klinische benadering van het pre-dementiestadium van de ziekte van Alzheimer (AD). We gingen in een fMRI studie bij 13 MCI patiënten en 14 controles na of er subklinische aantasting is van het taalsysteem [4] bij MCI. Als enige gebied binnen het taalnetwerk bleek het posterieure derde van de linker s. temporalis superior (STS) aangetast

bij amnestisch MCI. Deze hypo-activiteit correleerde met een verminderde snelheid van identificatie van visueel gepresenteerde woorden [6].

Op grond hiervan [6] voorspelden we dat net zoals bij MCI patiënten, ook bij patiënten met een beginstadium van klinisch vermoedelijke ziekte van Alzheimer het posterieure derde van de linker STS een area van predilectie zou zijn. In een consecutieve reeks van 15 AD patiënten t.o.v. 16 controlepersonen bleek het posterieure derde van de STS dat hypo-actief was bij MCI, ook bij AD hypo-actief [3]. In de rechterhemisfeer was er verhoogde activiteit contralateraal aan het hypo-actieve linker STS gebied in een subset van de AD patiënten. Deze subset van AD patiënten vertoonden allen een normale figuurbenoeming op de Boston Naming test (BNT), een conventionele test van woordvinding. Patiënten die de rechter STS minder of in gelijke mate activeerden t.o.v. normalen, scoorden op de BNT pathologisch [3]. Hieruit besluiten we dat functionele reorganisatie van het taalnetwerk optreedt in een vroegtijdig stadium van AD: Er is activatie buiten het normaal geactiveerde netwerk en ten tweede correleert deze activiteit positief met performantie.

Voor het eerst is het mogelijk om bij de ziekte van Alzheimer A β amyloïddepositie te meten met Pittsburgh Compound B (PIB), gemarkeerd met ^{11}C of meer recent ^{18}F [2]. Door de integratie van functionele MRI en PIB-PET toonden we aan dat de klinische taaldeficits van de patiënten hoofdzakelijk samenhangen met de functionele MRI-patronen, m.n. de graad van functionele reorganisatie, eerder dan met de hoeveelheid A β amyloïddepositie [3]. Een tweede belangrijke uitkomst van dit onderzoek [3] was de aanwezigheid van verhoogde A β amyloïddepositie bij een subset van cognitief intacte oudere vrijwilligers (3/16). Nauwgezet neuropsychologisch onderzoek toonde geen onderscheid qua cognitieve performantie tussen de PIB-positieve en de PIB-negatieve vrijwilligers.

In dit project zullen we functionele reorganisatie in respons op A β -gerelateerde schade op 2 manieren verder onderzoeken:

- Indien rechter STS activiteit functionele reorganisatie weerspiegelt in het vroegtijdig stadium van AD, zou MR-geleide transcraniële magnetische stimulatie (TMS) van het posterieure derde van de STS een effect moeten hebben op taalperformantie in de patiënten die hyperactiviteit vertonen. Tijdens een woordidentificatietaak voorspellen we dus een interactie tussen groep (AD met vs zonder rechter STS hyper-activiteit) en TMS (stimulatie versus sham stimulatie). In eerste instantie zullen we werken met dual-pulse TMS enkele 10-tallen ms na het verschijnen van een visueel woord. Ook bij een subgroep van cognitief intacte vrijwilligers is de rechter STS geactiveerd tijdens associatief-semantische taken en ook in die groep zullen we het functioneel belang van rechter STS activatie nagaan b.m.v. TMS.
- We zullen de hypothese testen dat PIB-positieve cognitief intacte vrijwilligers in staat zijn om tijdens taaltaken te compenseren voor de verhoogde amyloïddepositie door recrutering van de rechter STS. We zullen nagaan of PIB-positieve, cognitief intacte vrijwilligers meer rechter STS activiteit vertonen dan PIB-negatieve vrijwilligers tijdens associatief-semantische taken. We zullen ook bepalen hoe 2 genetische polymorfismen, apolipoproteïne E ϵ 4 en Brain Derived Neural Growth Factor (BDNF) val66met, PIB-positiviteit en functionele reorganisatie beïnvloeden bij cognitief intacte vrijwilligers. Het vermelde BDNF polymorfisme is geassocieerd met verminderde neurale plasticiteit en verlaagde amplitude van hippocampale fMRI activiteit tijdens episodische geheugentaken.

Dit onderzoek zal inzicht verlenen in functionele reorganisatie in het vroegtijdig stadium van klinisch vermoedelijke ziekte van Alzheimer. De studie bij cognitief intacte vrijwilligers zal inzicht verlenen in het pre-klinische stadium van de ziekte van Alzheimer. Dit pre-klinisch stadium vormt internationaal een belangrijk onderzoeksonderwerp omdat A β verlagende of andere anti-AD therapie mogelijks het meest effect heeft naarmate de behandeling vroeger geïnitieerd wordt, eventueel zelfs vooraleer de ziekte zich klinisch manifesteert.

References

1. P. Molenberghs, C.R. Gillebert, R. Peeters, and R. Vandenberghe. Convergence between lesion-symptom mapping and fmri of spatially selective attention in the intact brain. *Journal of Neuroscience*, 28:33593373, 2008.
2. N. Nelissen, K. Van Laere, L. Thurfjell, R. Owenius, M. Vandenbulcke, M. Koole, G. Bormans, D.J. Brooks, and R. Vandenberghe. Phase I study of the PIB derivative ^{18}F -flutemetamol in healthy volunteers and patients with probable alzheimer's disease. *Journal of Nuclear Medicine*, minor revision, 2009

3. N. Nelissen, M. Vandenbulcke, K. Fannes, A. Verbruggen, R. Peeters, P. Dupont, K. Van Laere, G. Bormans, and R. Vandenberghe. A β amyloid deposition in the language system and how the brain responds. *Brain*, 130:2055-2069, 2007
4. R. Vandenberghe, C. Price, R. Wise, O. Josephs, and R.S.J. Frackowiak. Functional anatomy of a common semantic system for words and pictures. *Nature*, 383:254-256, 1996
5. R. Vandenberghe, M. Vandenbulcke, S. Weintraub, N. Johnson, K. Porke, C. Thompson, and M.M. Mesulam. Paradoxical features of word finding difficulty in primary progressive aphasia. *Annals of Neurology*, 57:204-209, 2005
6. M. Vandenbulcke, R. Peeters, P. Dupont, P. Van Hecke, and R. Vandenberghe. Word reading and posterior temporal dysfunction in amnesic mild cognitive impairment. *Cerebral Cortex*, 17:542-551, 2007
7. M. Vandenbulcke, R. Peeters, K. Fannes, and R. Vandenberghe. Knowledge of visual attributes in the right hemisphere. *Nature Neuroscience*, 9:964-970, 2006
8. M. Vandenbulcke, R. Peeters, P. Van Hecke, and R. Vandenberghe. Anterior temporal laterality in primary progressive aphasia shifts to the right. *Annals of Neurology*, 58:362-370, 2005.