



Onderzoekskredieten G.S.K.E.
Crédits à la recherche F.M.R.E.
2017–2019

Alzheimer's disease/Parkinson's disease

Prof. dr. Veerle Baekelandt, PhD (KU Leuven)
Prof. dr. Bart De Strooper, MD, PhD (KU Leuven)
Prof. dr. Wim Vandenberghe, MD, PhD (KU Leuven)
Prof. dr. Peter Vangheluwe, PhD (KU Leuven)
Prof. dr. Catherine Verfaillie, MD (KU Leuven)

Multiple Sclerosis/Epilepsy

Prof. dr. An Goris, PhD (KU Leuven)
Prof. dr. Geert van Loo, PhD (UGent)
Prof. dr. Kristl Vonck (UGent)

Stroke and neurovascular/Neuropathy

Prof. dr. Ir. Simon De Meyer, PhD (KULAK)
Prof. dr. Luc Leybaert, MD, PhD (UGent)
Prof. dr. Vincent Timmerman, PhD (UA)
Prof. dr. Benoit Vanhollebeke, PhD (ULB)

Stress/Development and malformations/Pain

Prof. dr. Dimitri De Bundel, PhD (VUB)
Dr. Laurent Nguyen, PhD & Dr Brigitte Malgrange, PhD (ULg)
Prof. Fadel Tissir, PhD (UCL)
Prof. Thomas Voets (KU Leuven)



Onderzoeksgroep/Equipe de recherche 2017

Prof. dr. Veerle Baekelandt, PhD

Professor KU Leuven – Department of Neurosciences

Laboratory for Neurobiology and Gene Therapy

Kapucijnenvoer 33 VCTB+5 bus 7001

3000 Leuven, Flanders, Belgium

Tel.: +32 16 37 40 61 (secretariat), +32 16 37 40 57 (office), Fax: +32 16 33 63 36

www.kuleuven.be/molmed/



Project:

The role of alpha-synuclein aggregation, spreading and neuroinflammation in Parkinson's disease and related disorders.

Verkeerd opgevouwen eiwit aggregaten vormen een gemeenschappelijk kenmerk van verschillende neurodegeneratieve aandoeningen, alhoewel het specifieke eiwit en de aangetaste hersengebieden verschillen per neurodegeneratieve ziekte. De ziekte van Parkinson (PD), dementie met Lewy Bodies (DLB) en multipele systeem atrofie (MSA) worden gekarakteriseerd door aggregaten van hetzelfde alpha-synucleïne eiwit, maar de ziekten onderscheiden zich door verschillen in pathologische fenotypes en diagnostische criteria. Bovendien gaan deze ziekten gepaard met verschillende neuroinflammatorische profielen in patiënten en diermodellen.

Recente intrigerende bevindingen van verschillende onderzoeksgroepen, waaronder de onze (Peelaerts et al. 2015, Nature) poneren dat alfa-synucleïne aggregaten in structureel verschillende conformaties of 'strains' bestaan, die de klinische heterogeniteit zouden kunnen verklaren.

In dit project zullen we in gespecialiseerde experimentele diermodellen de pathologische en inflammatorische effecten bestuderen van verschillende alfa-synucleïne aggregaten, onder andere afkomstig van PD, DLB en MSA patiënten. Deze nieuwe inzichten moeten bijdragen tot een vroege diagnose, preventie en de ontwikkeling van nieuwe therapeutische strategieën voor aandoeningen op basis van alfa-synucleïne.

Misfolded protein aggregates are a common feature of several neurodegenerative diseases, although the major protein component and the affected brain regions differ for each neurodegenerative disorder. Parkinson's disease (PD), dementia with Lewy bodies (DLB) and multiple system atrophy (MSA) are characterized by aggregates of the same alpha-synuclein protein, but these diseases segregate in distinct pathological phenotypes and diagnostic criteria. Moreover, these diseases are accompanied by different neuroinflammation profiles in humans and in animal models.

Recent intriguing findings by different research groups, including ours (Peelaerts et al. 2015, Nature) propose that alpha-synuclein aggregates exist in structurally different conformations or 'strains', which might explain the clinical heterogeneity.

In this project, we will study the pathological and inflammatory effects of distinct alpha-synuclein aggregates, for example derived from PD, DLB and MSA patients, in advanced experimental rodent models. These new insights will contribute to early diagnosis, prevention and the development of novel therapeutic strategies for alpha-synuclein related disorders.



Onderzoeksgroep/Equipe de recherche 2017

Prof. dr. Bart De Strooper, MD, PhD

*Professor at University of Leuven and University College London
Research director VIB Center for the Biology of Disease
Arthur Bax and Anna Vanluffelen chair for Alzheimer's Disease research
co-Director of LIND, Leuven institute for neuroscience & disease
Bart De Strooper [bart.destrooper@cme.vib-kuleuven.be]*



Project:

The study of the initial cellular phase of Alzheimer's disease.

Het wordt steeds duidelijker dat er in het ziekteverloop van de ziekte van Alzheimer een lange periode van actie en reactie zit tussen de eerste biochemische letsels in de hersenen (samenklontering van abnormaal gevouwen peptiden zoals amyloid- β ($A\beta$) en Tau) en klinische symptomen van dementie. Deze fase wordt gekenmerkt door heel wat veranderingen op cellulair niveau samengaand met veranderde moleculaire kettingreacties. We weten ondertussen dat verschillende van dergelijke moleculaire kettingreacties en genen een cruciale rol spelen in het ontstaansmechanisme van de ziekte van Alzheimer zoals bijvoorbeeld de kettingreacties veroorzaakt door $A\beta$ en Tau. Desondanks weten we onvoldoende welke cellen een rol spelen in het verloop van deze ziekte en op welk moment ze dit precies doen. Bovendien is het zeer waarschijnlijk dat er nog tot nu toe ongekennde genen en kettingreacties zijn die specifiek bijdragen tot het ontstaan van de ziekte. In dit project willen we de complexe prodromale, cellulaire fase van de ziekte van Alzheimer bestuderen door het in kaart brengen van de eerste cellulaire stress als reactie op $A\beta$ klonters in de hippocampus zoals besproken in een recent review artikel van het labo ('The cellular phase of Alzheimer's disease', Cell, 2016). Het doel is bewijzen te vinden voor deze onderzoekshypothese en een basis te leggen voor verdere studies op menselijk en dierlijke modellen. Wij willen hiermee innovatief onderzoek opstarten naar de rol van deze kettingreacties in de ontwikkeling van deze ziekte. Verwacht wordt dat dit werk zal leiden tot nieuwe inzichten in de cellulaire fase van de ziekte van Alzheimer en naar een meer integrale aanpak voor het bestuderen van deze aandoening. Bovendien zal dergelijk werk mogelijks nieuwe therapeutische doelwitten opleveren.

It is increasingly clear that in the course of Alzheimer disease a long period of action and reaction occurs between the first appearance of the biochemical lesions (amyloid plaques and tangles) and the clinical dementia. This phase encompasses cellular reactions and many different molecular pathways. We know indeed that several molecular pathways and genes are critically involved in the pathogenesis of Alzheimer disease including the amyloid and Tau biochemical pathways. However, little is known which cells and at what time in the course of the disease these genes are expressed. Moreover, it is very likely that additional genes and pathways are expressed in cell specific ways that remain undetected and are important in the pathogenesis of the disorder. In the current project we want to initiate the study of the complex prodromal, cellular phase of Alzheimer disease by starting to chart the initial cellular reactions on $A\beta$ stress in the hippocampus as discussed in a recent review of the lab ('The cellular phase of Alzheimer's disease', Cell, 2016). The goal is to provide proof of concept and a basis for further similar studies in human and mouse models. We aim to initiate novel functional research addressing the role of these pathways in the development of the disease. It is expected that this work will lead to insights in the cellular phase of Alzheimer disease, to a more comprehensive approach to study the disorder and that such work will yield novel drug targets.



Onderzoeksgroep/Equipe de recherche 2017

Prof. dr. Wim Vandenberghe, MD, PhD

Dienst Neurologie – UZ Leuven

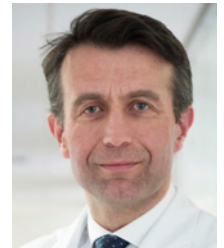
Departement Neurowetenschappen – KU Leuven

Herestraat 49

3000 Leuven

Tel.: +32 16 34 42 80

wim.vandenberghe@uzleuven.be



Project:

LRRK2, Rab10 and mitochondrial quality control in Parkinson's disease.

De ziekte van Parkinson is een vaak voorkomende, invaliderende neurodegeneratieve aandoening waarvoor nog curatieve behandeling bestaat. Het doel van dit project is om pathogene mechanismen te ontrafelen van mutaties in het LRRK2 gen, die de meest frequente oorzaak vormen van autosomaal dominante ziekte van Parkinson. Hiervoor zullen wij fibroblasten gebruiken afkomstig van parkinsonpatiënten, alsook dopaminerge neuronen die afgeleid zijn van stamcellen van deze patiënten. LRRK2 codeert voor een enzyme met een kinase- en een GTPase-domein. Recent is aangetoond dat het GTPase Rab10 een fysiologisch substraat is van de kinase-activiteit van LRRK2. Wij hebben ontdekt dat LRRK2-mutaties mitofagie verstoren. Mitofagie is een vorm van mitochondriale kwaliteitscontrole, die bovendien ook aangetast is in recessieve vormen van ziekte van Parkinson. Verder hebben wij evidentie dat Rab10 actief bijdraagt tot mitofagie en dat deze rol van Rab10 verstoord wordt door mutant LRRK2. Met biochemische en celbiologische technieken zullen wij de mechanistische basis onderzoeken voor de rol van Rab10 in mitochondriale kwaliteitscontrole. Dit werk kan leiden tot identificatie van nieuwe doelwitten voor ziektemodificerende therapie voor ziekte van Parkinson.

Parkinson's disease is a highly prevalent, disabling neurodegenerative disorder for which no cure exists yet. In this project we will use Parkinson patient fibroblasts and dopaminergic neurons differentiated from patient-derived stem cells to dissect the pathogenic effects of mutations in the LRRK2 gene, the most common cause of autosomal dominant Parkinson's disease. LRRK2 encodes an enzyme with a kinase and a GTPase domain. The small GTPase Rab10 was recently identified as a physiological substrate of the kinase activity of LRRK2. We found that LRRK2 mutations impair mitophagy, a mitochondrial quality control pathway that is also disrupted in recessive forms of Parkinson's disease. In addition, we have evidence that Rab10 actively contributes to mitophagy and that this role of Rab10 is disturbed by mutant LRRK2. Using a variety of biochemical and cell biological approaches we will determine the mechanistic basis for the involvement of Rab10 in mitochondrial quality control. This work may help define new targets for disease-modifying therapies for Parkinson's disease.



Onderzoeksgroep/Equipe de recherche 2017

Prof. dr. Peter Vangheluwe, PhD

*Laboratory of Cellular Transport Systems
Department of Cellular and Molecular Medicine
ON1 Campus Gasthuisberg, KU Leuven
Herestraat 49, box 802
B3000 Leuven - Belgium
Tel.: +32 16 33 07 20
peter.vangheluwe@med.kuleuven.be*



Project:

Neuroprotection by lysosomal transport mechanisms in Parkinson's disease.

Moleculair en celbiologisch onderzoek is van groot belang om de precieze onderliggende moleculaire oorzaken van de ziekte van Parkinson (ZvP) te achterhalen en om een afdoende therapie tegen de ZvP te ontwikkelen. De ZvP wordt gekenmerkt door een opstapeling van eiwitaggregaten en defecte mitochondriën in de dopaminerge neuronen, wat leidt tot neurodegeneratie. Neuronen hangen sterk af van endo-/lysosomen voor de efficiënte afbraak en/of verwijdering van beschadigde eiwitten en mitochondriën. Het bestuderen van de rol en regeling van de endo-/lysosomen in de ZvP is daarom essentieel om de onderliggende moleculaire mechanismen in deze pathologie te begrijpen.

Genetische screening heeft twee lysosomale P-type transport ATPases aangeduid die geassocieerd zijn met familiale vormen van de ZvP en die samen het onderwerp uitmaken van deze studie: ATP13A2/PARK9, een P5-type ATPase met onbekende transportfunctie, en een tweede, nog niet gepubliceerd gen dat codeert voor een P4-type lipide flippase (informatie van Prof. C. Van Broeckhoven). Het Laboratorium voor Cellulaire Transport Systemen is gespecialiseerd in het bestuderen van de moleculaire eigenschappen, functionele regeling en cellulaire rol van P-type transport ATPasen. Deze belangrijke klasse van actieve transporters verplaatsen een substraat over cellaire membranen om vitale gradiënten op te bouwen waarmee essentiële neuronale processen aangedreven worden.

Het doel van deze studie is om de transportfunctie en cellulaire taak van ATP13A2 en het nieuwe lipide flippase in endo-/lysosomen te bestuderen, hun rol in de ZvP te begrijpen en hun waarde als therapeutisch doelwit te evalueren. We maken gebruik van een uitgebreide reeks moleculaire biologische en cellulaire benaderingen met antilichamen, peptiden en opgezuiverde eiwitten, in combinatie met cellulaire modellen van de ZvP om de rol van ATP13A2 en het nieuwe lipide flippase te bestuderen.

We identificeerden reeds een nieuwe rol van de N-terminus van ATP13A2 die bescherming biedt tegen mitochondriale stress en de vorming van exosomen promoot. Het moleculaire schakelmechanisme tussen beide functies willen we hier op moleculair niveau verder bestuderen. Het nieuwe flippase bevordert de cellulaire opname van lipiden en biedt bescherming tegen mitochondriale stress. We zullen testen of geïdentificeerde ziektemutaties in het flippase de lipide opname in cellen verstoord wat een nieuw ziektemechanisme zou kunnen blootleggen. We willen verder de substraten identificeren die door beide P-type ATPasen worden getransporteerd en focussen op het precieze moleculaire mechanisme van transportactivatie. Deze inzichten kunnen nieuwe therapeutische mogelijkheden aanreiken om defecte transportfuncties in de ZvP te herstellen.



Molecular and cell biology research is fundamental to unravel the precise underpinnings of Parkinson's disease (PD) onset and progression and in order to define adequate therapeutic strategies. PD is marked by an accumulation of protein aggregates and impaired mitochondria in dopaminergic neurons leading to neurodegeneration. Neurons heavily rely on endo-/lysosomal pathways for the efficient degradation and/or clearance of damaged proteins and mitochondria. Understanding the role and regulation of the late endo-/lysosomal system is therefore instrumental in the understanding of PD.

Genetic evidence points to two lysosomal P-type transport ATPases that are associated with PD, which are the subject of this project: a novel, unpublished PD gene that belongs to the P4-type class of lipid flippases (information of Prof. C. Van Broeckhoven) and ATP13A2/PARK9, which is an orphan P5-type ATPase. Our laboratory is specialized in the molecular properties, functional regulation and cellular role of P-type transport ATPases. P-type ATPases are an important class of transporters that actively transport substrates across cellular membranes, generating vital gradients that drive critical neuronal processes. The overall aim of the study is to unravel and compare the transport function and cellular implications of ATP13A2 and the novel lipid flippase in endo-/lysosomes, establish their role in PD onset and assess their value as therapeutic targets. For ATP13A2, we identified a novel regulatory role of the N-terminus that protects against mitochondrial stress and promotes exosome formation, which will here be further investigated at the molecular level. The novel flippase promotes cellular uptake of lipids, which offers protection against mitochondrial stress. We will test whether the identified disease associated mutations in the flippase impair lipid uptake in cells. We will identify the transported substrates of both targets and focus on their molecular mechanism of activation, which may offer novel therapeutic modalities.

In conclusion, we will use a variety of molecular biology tools, ranging from antibodies, peptides and purified proteins, in combination with cellular models and state of the art cell biology and imaging approaches to establish the role of ATP13A2 and the novel lipid flippase in cellular PD models.



Onderzoeksgroep/Equipe de recherche 2017

Prof. dr. Catherine Verfaillie, MD

Department of Development and Regeneration

Director Stem Cell Institute

O&N4, room 05.245

UZ Gasthuisberg

Herestraat 49

3000 Leuven, Belgium

Tel.: +32 16 33 02 95

Fax: +32 16 33 02 94

www.kuleuven.be/samenwerking/scil/

www.facebook.com/Stamcelinstituut/



Project:

Unraveling the role of TREM2 mutations in Alzheimer's disease using human Pluripotent Stem Cells.

Momenteel bestaan er geen curatieve therapieën voor de behandeling van de ziekte van Alzheimer (AD). Dit wordt voornamelijk bemoeilijkt doordat de diagnose pas gebeurt op het moment dat de hersenbeschadiging al grotendeels heeft plaatsgevonden. Vandaar dat wij willen focussen op het vinden van een behandeling die de verdere progressie kan voorkomen/vertragen door tussen te komen bij de neuroinflammatie die bijdraagt tot verdere neurodegeneratie. In 2013 werd ontdekt dat TREM2 mutaties een risico factor vormen voor AD, meer bepaald de heterozygote puntmutatie p.R47H, die leidt tot een 3 tot 4 voudig verhoogd risico. TREM2 is een immunoreceptor die tot expressie wordt gebracht op de membraan van microglia en perifere monocytten, die worden gerekruteerd door de microglia in stress omstandigheden thv de hersenen. TREM2 controleert 2 belangrijke signalling pathways: De ene verbetert fagocytose (bv. opruimen van amyloïde plaques) en de andere onderdrukt het ontstekingsvermogen (teveel ontstekingsignalen leiden tot verlies van hersencellen). TREM2 werkt dus beschermend tegen neuroinflammatie. Het feit dat TREM2 niet tot expressie komt in een ander celtype van de hersenen en een invloed heeft op de neuroinflammatie maakt onderzoek naar TREM2 een interessant onderwerp voor een studie, en op langetermijn eventuele behandeling, van neuroinflammatie in AD.

Aangezien TREM2 verschilt tussen mens en muis, en muizen met een verlies van TREM2 geen plaques vertonen terwijl patiënten dit wel doen, is er nood om TREM2 te bestuderen op materiaal van mensen. Aangezien patiëntenmateriaal beperkt is, en er nog geen protocol beschikbaar was om te differentiëren tot microglia, hebben we als doel om humane stamcellen om te zetten tot monocytten (staat op punt in het lab) om te vergelijken hoe monocytten met verlies/mutaties in TREM2 zich functioneel gedragen tov gezonde monocytten. Onze hypothese is dat microglia/monocytten met TREM2 mutaties niet langer in staat zijn om de neuronen te beschermen en net onsteking uitlokken waardoor verlies van neuronen verergert. Verder onderzoek van deze humane TREM2 gemuteerde monocytten is nodig als model om potentiële geneesmiddelen te testen die de neuroinflammatie onderdrukken en op deze manier dementia afremmen.



Currently, no good therapies exist to treat Alzheimer's disease (AD). In addition, diagnosis only takes place at the time that extensive brain damage has already occurred. At that stage, it should however remain possible to slow down the further progression of AD by interfering with the neuroinflammation seen in AD brains, which is hypothesized to contribute to further neurodegeneration. In 2013, mutations in TREM2 were revealed to be a risk factor for AD, in particular the heterozygous point mutation p.R47H, causing a 3-4 fold increased risk of AD. TREM2 is an innate immune receptor expressed on the cell surface of microglia, and peripheral monocytes that are recruited to the diseased brain. TREM2 controls two main signaling pathways: one enhances phagocytosis, and the other suppresses inflammatory reactivity. The fact that TREM2 is not expressed on any other cell type within the brain and functionally affects inflammation makes it the perfect target to study the extent to which neuroinflammation affects AD. Whereas TREM2 differs between mouse and human, and mice with loss of TREM2 do not show plaques in contrast to humans, there is a need to study TREM2 on human samples. Whereas patient samples are limited, and no protocol was available to differentiate to microglia, our goal is to differentiate human stem cells to monocytes (established in the lab). This to study how monocytes with loss/mutations in TREM2 differ functionally compared to healthy monocytes. Our hypothesis is that microglia/monocytes with TREM2 mutations are no longer able to protect neurons and in contrast provoke inflammation, ultimately worsening the loss of the neurons. Further research on these human TREM2 mutated monocytes is needed as a model to test potential drugs capable of suppressing neuroinflammation and delaying dementia symptoms.



Onderzoeksgroep/Equipe de recherche 2017

Prof. dr. An Goris, PhD

Laboratory for Neuroimmunology, Research Group Experimental Neurology, KU Leuven

an.goris@kuleuven.be

Tel.: +32 16 33 0772

biomed.kuleuven.be/lni



Project:

Unravelling the BAFF pathway towards targeted treatment of multiple sclerosis.

Multiple sclerosis (MS) is één van de meest voorkomende neurologische aandoeningen in jongvolwassenen. MS treft ongeveer 10.000 mensen in België en 2,5 miljoen wereldwijd. De ziekte kan leiden tot fysieke en cognitieve beperkingen op een tijdstip dat cruciaal is in de persoonlijke en professionele ontwikkeling van de patiënt. De ziektemechanismen zijn nog niet volledig gekend, maar het is wel duidelijk dat het immuunsysteem hierin een belangrijke rol speelt. Belangrijke spelers in het immuunsysteem zijn T- en B-cellen, die in gezonde mensen instaan voor de afweer tegen virussen en bacteriën. Bij MS is het al langer gekend dat de T-cellen ook verkeerdelijk het eigen lichaam, namelijk de beschermende laag rond de zenuwen, beginnen aan te vallen. B-cellen, daarentegen, hebben lang in de schaduw van de T-cellen gestaan maar blijken nu toch een cruciale rol te spelen in de ontwikkeling van MS. In voorgaand onderzoek toonden we aan dat enkele veelgebruikte behandelingen voor MS één mechanisme delen: ze spelen in op de B-cellen en meer bepaald op de vorming van nieuwe B cellen onder invloed van een groeifactor voor B cellen met de naam BAFF. Deze resultaten wijzen op het belang van B-cellen niet alleen in de ziektemechanismen maar ook in de behandeling van MS.

De steun van de Geneeskundige Stichting Koningin Elisabeth laat ons nu toe om verder te bouwen op dit werk om de therapeutische werking van BAFF en B-cellen precies in kaart te brengen. We gebruiken hiervoor een gamma aan moleculaire en cellulaire biogietechnieken. Huidige behandelingen gericht op het uitschakelen van alle B-cellen in MS zijn veelbelovend, maar werken ook zeer breed met mogelijke nevenwerkingen tot gevolg. De resultaten van ons onderzoek kunnen leiden tot de ontwikkeling van meer gerichte behandelingen die specifiek zijn voor dat deel van de B-cellen dat cruciaal is voor MS. Vervolgens onderzoeken we of er grote verschillen zijn tussen patiënten en of de therapeutische werking van de B-cellen meer uitgesproken is bij een bepaalde groep van patiënten. Dit draagt bij tot de grote uitdaging van gepersonaliseerde geneeskunde, of voor elke patiënt de meest geschikte behandeling op het juiste moment.

Multiple sclerosis (MS) is one of the most common neurological disorders in young adults, affecting around 10,000 people in Belgium and 2.5 million worldwide. The disease can lead to physical as well as cognitive disability at a time that is crucial in the personal and professional development. The disease mechanisms are unknown but include a predominant role for the immune system. Within the immune system, T-cells have been long-standing culprits but the critical involvement of B-cells, which have long stood in the shadow of T-cells, is increasingly emerging. In a systems immunology approach, we have demonstrated that currently used immunomodulatory treatments share one unique pathway, a B-cell pathway that includes the B-cell activation factor (BAFF) and the transitional B-cells, the early stages during the formation of B-cells. These data point to a key role for B-cells not only in the pathogenesis but also in the treatment of MS.



Geneeskundige Stichting Koningin Elisabeth
Fondation Médicale Reine Elisabeth
Königin-Elisabeth-Stiftung für Medizin

The support of the Queen Elisabeth Medical Foundation now enables us to build on this earlier work and unravel in detail how the BAFF pathway exerts therapeutic effects using a range of molecular and cellular biology tools. These results may lead to the development of novel, targeted B-cell therapies instead of highly promising but broadly acting current B-cell therapies. We also investigate whether there is heterogeneity amongst patients and whether the therapeutic action of this B-cell pathway is most pronounced in a specific subset of patients. This contributes towards the key challenge of personalized medicine, i.e. choosing the right treatment at the right time for each patient.

Onderzoeksgroep/Equipe de recherche 2017

Prof. dr. Geert van Loo, PhD

*Inflammation Research Center
VIB – Gent University
Technologiepark 927
9052 Gent-Zwijnaarde, Belgium
Tel. office: +32 9 331 37 61
Fax. office: +32 9 221 76 73
geert.vanloo@irc.vib-ugent.be*



Project:

Microglia, inflammasomes and multiple sclerosis.

Microglia zijn hersen-specifieke macrofagen die een belangrijke rol vervullen in de ontwikkeling en de bescherming van het centrale zenuwstelsel (CNS). Deze cellen kunnen echter ook een pro-inflammatoir fenotype aannemen en actief bijdragen aan de schade die optreedt bij verschillende ontstekingsziekten van de hersenen, waaronder ook multiple sclerose (MS). Indien we er dus in zouden slagen deze nefaste activiteit van microglia te voorkomen, zou dit een manier kunnen zijn om de ziekte tegen te gaan. Hiervoor is echter een betere kennis vereist van de moleculaire mechanismen die verantwoordelijk zijn voor de activatie van microglia in MS.

Eén van deze mechanismen is de activatie van inflammasomen, multi-eiwitcomplexen verantwoordelijk voor de productie van de inflammatoire cytokines interleukin-1 β (IL-1 β) en IL-18, en voor de inductie van pyroptose, een vorm van celdood waarbij ontstekingsreacties worden uitgelokt. Hoewel de rol van het inflammasoom reeds duidelijk gedefinieerd is in heel wat infectie-, immuun- en ontstekingsziekten, is er nog heel weinig gekend betreffende zijn rol in ontstekingsziekten van de hersenen, en specifiek in de pathologie van MS. Ons project stelt zich tot doel de rol van inflammasoom activatie in microglia in de context van MS te begrijpen.

Microglial cells are the resident mononuclear phagocytes of the central nervous system (CNS) and have a functional role in both immune defense and CNS maintenance. These cells may however also acquire a detrimental pro-inflammatory phenotype that actively contributes to the chronicity of inflammatory brain diseases, including the neuroinflammatory disease multiple sclerosis (MS). Accordingly, inhibiting the pro-inflammatory status of microglia may suppress disease development and help to treat MS. However, to achieve this, a better knowledge about the molecular mechanisms controlling microglia activation is absolutely needed.

One of the mechanisms crucially controlling inflammatory reactions is the activation of inflammasomes, cytosolic multi-protein complexes responsible for the production of the inflammatory cytokines interleukin-1 β (IL-1 β) and IL-18, and for inducing pyroptosis, a lytic form of cell death provoking inflammatory reactions. Although inflammasome activation has been implicated in many infectious, immune and inflammatory processes, still very little is known about their specific contribution to CNS inflammation and MS pathology. With our project we aim to contribute to a better insight in the specific role of inflammasomes and their regulation in microglia in the context of MS.

Onderzoeksgroep/Equipe de recherche 2017

Prof. dr. Kristl Vonck

Department of Neurology, 1K12IA
Ghent University Hospital
De Pintelaan 185
9000 Gent, Belgium
Kristl.Vonck@UGent.be



Project:

The role of locus coeruleus noradrenergic neurons in the mechanism of vagus nerve stimulation and the effect of selective activation of these neurons in epilepsy.

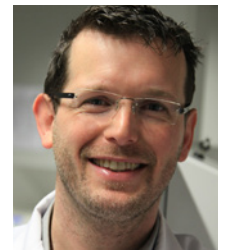
Epilepsie is een prevalentie neurologische aandoening die ongeveer 1% van de populatie treft. Nervus vagus stimulatie (NVS) is een behandeling voor patiënten met moeilijk behandelbare of zgn. refractaire epilepsie maar waarvan het werkingsmechanisme onvoldoende is opgehelderd. Experimenteel onderzoek in ons labo heeft aangetoond dat de noradrenerge (NE) neuronen van de locus coeruleus (LC) in de hersenstam mogelijks een belangrijke rol spelen in het aanvalsonderdrukkend effect van NVS. Bij patiënten vonden we een sterke correlatie tussen de klinische efficaciteit van NVS en activatie van het LC-NE systeem. De ontwikkeling van chemogenetische en optogenetische technieken laat toe om de LC neuronen op een selectieve manier te activeren of inhiberen. Via de chemogenetische DREADDs techniek kunnen we ook de LC-NE controle op hippocampale netwerken onderzoeken. In een volgende stap zullen we de bevindingen hiervan overbrengen naar een diermodel met spontane epileptische aanvallen. Met dit onderzoek beogen we het werkingsmechanisme van het therapeutisch effect van NVS verder te ontrafelen met als doel optimalisatie van deze behandeling in de klinische praktijk te bekomen. Dit kan zijn door het identificeren van biomerkers voor respons op de behandeling of het gebruiken van biomerkers in de optimalisatie van de behandeling. In de toekomst kan dit onderzoek de voorloper zijn van directe manipulatietechnieken van de locus coeruleus bij de mens ter vervanging van NVS en ter behandeling van epilepsie maar ook van gerelateerde aandoeningen zoals depressie en cognitieve stoornissen.

Epilepsy is a frequently occurring neurological disorder affecting approximately 1% of the population. Vagus nerve stimulation (VNS) can treat drug-resistant epilepsy but the basic mechanism of action is unclear. Experimental studies from our own group support a crucial role for the brainstem locus coeruleus (LC) and its release of noradrenaline (NA) in the brain. In patients we found a strong positive correlation between clinical efficacy of VNS and activation of the LC-NE system. The development of chemogenetic and optogenetic tools allow to selectively activate or inhibit the LC. A state of the art chemogenetic technique (DREADDs) that provides direct control over LC cells, will greatly facilitate our possibilities to precisely investigate the basic mechanisms involved in the modulation of hippocampal activity. In a next step we will translate our findings about LC induced activity modulation to an animal model with spontaneous hippocampal seizures. With this research we aim to further understand the therapeutic mechanisms of VNS with a specific focus on the effects of VNS on hippocampal functioning in healthy and epileptic subjects. It is crucial to come to a full understanding of how this therapy works in epilepsy and related neurological disorders as neurologists currently applying VNS for patients with refractory epilepsy are unaware of how to optimize treatment and titrate according to individual patient needs. If we can identify the mechanisms underlying the anti-epileptic effect of VNS, it will be more straightforward to select appropriate candidate patients for the treatment and to optimize treatment parameters. If we can further demonstrate that the effects of VNS are mediated by the LC, it could further be considered to modulate the LC directly instead of through VNS.

Onderzoeksgroep/Equipe de recherche 2017

Prof. dr. Ir. Simon De Meyer, PhD

Chairman of the Group Biomedical Sciences at Kulak
www.kuleuven-kulak.be/nl/faculteiten/geneeskunde/
Assistant Professor, Dept. of Cardiovascular Sciences
www.kuleuven-kulak.be/irf/thrombosis
Laboratory for Thrombosis Research
KU Leuven Campus Kulak Kortrijk
E. Sabbelaan 53
8500 Kortrijk, Belgium
Tel.: +32 56 24 62 32
simon.demeyer@kuleuven-kulak.be



Project:

Neutrophil extracellular traps: novel targets for neuroprotection in stroke.

Ischemische beroerte is wereldwijd een van de grootste oorzaken van sterfte en verlammingen. De medische relevantie van deze pathologie staat echter in schril contrast met de beperkte behandelingsmogelijkheden. Slechts één farmacologische therapie is vandaag voor handen: trombolysie van de occluderende bloedklonter via “tissue-plasminogen activator” (t-PA). Het gebruik van t-PA is echter geassocieerd met tal van beperkingen, zoals de kans op bloedingen, een nauw therapeutisch tijdsvenster en neurotoxiciteit. Het tijdig herstellen van de bloedstroom in de verstopte arterie in de hersenen is cruciaal is om hersenschade zo veel mogelijk te beperken. Reperfusie van het ischemische hersenweefsel kan echter zorgen voor bijkomende schade door zogenaamde “reperfusieschade”, wat leidt tot een verslechtering van de klinische situatie bij de patiënt. De ontwikkeling van nieuwe therapieën voor ischemische beroerte is niet evident gezien onze onvolledige kennis van de complexe moleculaire en cellulaire interacties die bijdragen tot de finale hersenschade. Recente inzichten tonen aan dat ‘trombo-inflammatoire’ processen een belangrijke rol spelen. Een recent ontdekte intrigerende, nieuwe link tussen trombose en inflammatie zijn de zogenaamde ‘neutrofiel extracellulaire traps’ of NETs. Nieuwe inzichten tonen aan dat NETs een belangrijke rol spelen bij trombose en dat NET biomerkers geassocieerd kunnen worden met de graad van verschillende pathologieën. In dit project wordt de ‘trombo-inflammatoire’ rol van NETs in ischemische beroerte onderzocht.

Stroke is one of the leading causes of death and disability worldwide. Strikingly, the paramount medical relevance of ischemic stroke is in strong contrast to the limited treatment options. Indeed, only one pharmacological strategy is currently approved for acute stroke treatment: rapid thrombolysis of the occluding thrombus using tissue plasminogen activator (t-PA). However, use of t-PA has many serious limitations, including risk of bleeding, narrow therapeutic time window and neurotoxic effects. Although timely recanalization of the occluded cerebral artery is fundamental to salvage threatened ischemic tissue, reperfusion of the ischemic territory can also seriously exacerbate tissue damage by reperfusion injury, further worsening clinical outcome. The development of novel therapies is hampered by our incomplete understanding of the complex cellular and molecular interactions underlying stroke pathology. The “thrombo-inflammatory” nature of stroke, involving a complex interplay between both thrombotic and inflammatory processes, has been widely accepted. An intriguing new link between thrombosis and inflammation has just recently been discovered: neutrophil extracellular traps or NETs. A growing body of evidence reveals that NETs also form in human thrombosis and that NET biomarkers in plasma reflect disease activity. In this project, we will investigate the involvement of NETs in ischemic stroke.



Onderzoeksgroep/Equipe de recherche 2017

Prof. dr. Luc Leybaert, MD, PhD

Department Physiology Group,

Dept. Basic Medical Sciences

De Pintelaan 185 (Block B)

B-9000 Ghent

Belgium

Tel.: +32 9 332 33 66

Fax: +32 9 332 30 59

Luc.Leybaert@UGent



Project:

Exploring the role of astroglial Cx43 hemichannels as therapeutic targets in stroke.

Cerebrovasculaire accidenten (CVA, 'beroerte') vormen, zoals kankers, een belangrijke doodsoorzaak naast ischemische hartaandoeningen (de belangrijkste doodsoorzaak). De meerderheid der CVA's ontstaat door obstructie van een bloedvat door een bloedklonter of embolus, waardoor de doorbloeding in bepaalde hersenzones deficiënt wordt en een toestand van hersenischemie ontstaat die het weefsel doet afsterven. De huidige therapeutische mogelijkheden bestaan uit het oplossen van de klonter middels toediening van weefselplasminogeen activator ('tPA') binnen de 3 uur of endovasculaire verwijdering van de bloedklonter binnen de 6 uur. Omwille van dit beperkte tijdsvenster en mogelijke bijwerkingen valt een meerderheid van de patiënten buiten de selectiecriteria voor de aanwending van deze behandelingen. Hierdoor is er dus een grote nood aan doorgedreven onderzoek naar nieuwe behandelingsvormen en nieuwe doeleiwitten waar de therapie kan op gericht worden. In dit project worden connexine eiwitten onderzocht naar hun potentieel om het hersenweefsel te beschermen tegen de gevolgen van hersenischemie. Hersenen bestaan niet enkel uit zenuwcellen maar tevens uit een numeriek nog groter aantal gliacellen. Onderzoekswerk over de laatste 20 jaar heeft aangetoond dat astroglia cellen, welke de brug vormen tussen zenuwcellen en bloedvaten, cruciale functies vervullen in de aanlevering en afvoer van diverse substanties. De brugfunctie van astroglia wordt in grote mate mogelijk gemaakt door connexine eiwitten die kanalen vormen (gap junctions) welke de cellen met elkaar verbinden als een groot netwerk. Vooraleer de connexines cellen met elkaar kunnen connecteren zijn ze aanwezig als halve kanalen, zgn. 'hemikanalen'. Deze kanalen openen onder ischemische omstandigheden en vormen een porie die celschade kan veroorzaken. De bedoeling van het onderzoekswerk is om na te gaan of het blokkeren van hemikanalen de post-ischemische celschade kan beperken. Het laboratorium van de Leybaert groep heeft zich de laatste jaren toegespitst op het ontwikkelen van hemikanaal inhibitoren welke de fysiologische functies van de connexines intact laten. Preliminaire data met deze substanties, toegediend na de inductie van hersenischemie, tonen belangrijke beschermende effecten aan die verder zullen uitgewerkt worden in de context van dit project.

Stroke is, like cancer, associated with a major mortality risk and is the second important cause of death, next to ischemic heart disease. The majority of strokes is caused by blood vessel obstruction, either by a clot (thrombus) or an embolism, resulting in decreased perfusion of certain brain areas and rapid development of ischemia, leading to cell injury and cell death of brain cells. Current therapeutic possibilities include clot lysis by means of tissue plasminogen activator (tPA) administration within 3 hours or endovascular clot removal (endarterectomy) within 6 hours after the insult. As a result of these limited time windows and possible side effects, the majority of patients fall outside the



selection criteria to receive these treatments. Hence, there is an urgent need for further research towards identifying novel therapeutic targets and developing new treatments. The present project aims to investigate connexin proteins as potential targets to protect the brain against ischemic cell injury. Brain cells not only encompass neurons but also glial cells that in fact are more numerous than neurons. Research over the past 20 years has demonstrated that astroglial cells (star shaped glial cells), which form a bridge between neurons and blood vessel cells, exert crucial functions in delivering and removing a diverse array of molecules, metabolites and ions. This crucial role of astroglia is facilitated by connexin proteins that form channels, called gap junctions, which connect cells to form a large glial network. Before connexins link cells with each other, they form half gap junction channels called 'hemichannels'. Hemichannels can open under ischemic conditions and thereby form a pore that may lead to cell injury. The purpose of the present work is to investigate whether blocking hemichannels protects against post-ischemic cell injury. The Leybaert group has over the past 5 years developed and characterized specific peptides that inhibit hemichannels while leaving the physiological functions of gap junctions intact. Preliminary data with these hemichannel blockers, administered after induction of brain ischemia, demonstrate significant protective effects which are the subject for further detailed investigations in the context of this project.



Onderzoeksgroep/Equipe de recherche 2017

Prof. dr. Vincent Timmerman, PhD

Peripheral Neuropathy Research Group

University of Antwerp - CDE

Parking P4, Building V, Room 1.30

Universiteitsplein 1

2610 Antwerpen, Belgium

Tel.: +32 3 265 10 24

vincent.timmerman@uantwerpen.be



Project:

Unravelling the novel molecular pathways contributing to distal Hereditary Motor Neuropathy caused by mutant HSPB8, with the aim to identify potential therapeutic targets.

Het gebruik van geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPSC) laat toe om vanuit een patiënt afgeleid celmodel een ziekte-specifiek mechanisme te onderzoeken. Dit biedt potentieel in moderne geneeskunde en de ontwikkeling van geneesmiddelen, in het bijzonder voor neurologische aandoeningen waar toegang tot patiënt-afgeleide neuronen mogelijk wordt. We zullen gebruik maken van een iPSC neuronaal model en deze vergelijken met een recent ontwikkeld muismodel voor erfelijke distale motorische neuropathie veroorzaakt door mutaties in het 'small heat shock' proteïne HSPB8. Het project heeft als doel het identificeren en valideren van translationeel relevante moleculaire paden voor axonale degeneratie, en met de ambitie om therapeutische doelwitten te selecteren.

The development of induced pluripotent stem cells (iPSC) has brought together the genetic accuracy of a patient-derived model and the possibility of having the disease-specific cell type. This model promises to influence modern medicine and drug development particularly for neurological disorders by providing an unlimited access to patient-derived neurons. We will take advantage of the iPSC model along with a mouse model we recently developed for distal hereditary motor neuropathy (caused by mutations in the small heat shock protein HSPB8) to identify and validate translationally relevant pathway(s) leading to axonal degeneration, and with the ambition to select and test promising therapeutic targets.



Onderzoeksgroep/Equipe de recherche 2017

Prof. dr. Benoit Vanhollebeke, PhD

Laboratory of Neurovascular Signaling

nvasc.ulb.be/vanhollebekelab/

ULB Neuroscience Institute (UNI)

Department of Molecular Biology

University of Brussels (ULB), Belgium

Tél.: +32 2 650 97 61

Fax: +32 2 650 97 67



Project:

Organ-wide analysis of brain neurovascular communication in real-time and at single-cell resolution.

Il est désormais établi que la fonction des vaisseaux sanguins dépasse très largement leur simple rôle passif de distribution du sang à travers le corps des vertébrés. En effet, d'une part, ceux-ci se spécialisent pour satisfaire les demandes métaboliques des différents tissus perfusés et, d'autre part, ils participent à la morphogenèse et la fonction tissulaire, en libérant des facteurs angiocrines. Le bon fonctionnement du cerveau repose sur des communications élaborées entre les cellules endothéliales et les différentes populations cellulaires du cerveau qui, ensemble, forment une structure anatomico-fonctionnelle appelée « unité neurovasculaire ». Les dysfonctionnements de cette unité complexe ont des conséquences invalidantes voir fatales au cours du développement et peuvent être à l'origine de nombreuses neuropathologies. L'étude des mécanismes qui instruisent l'anatomie et orchestrent la fonctionnalité de ce système est donc un point essentiel, non seulement pour mieux comprendre comment le cerveau se développe et fonctionne mais aussi pour élaborer des stratégies thérapeutiques innovantes en vue de lutter contre les maladies neurologiques.

La biologie neurovasculaire est un domaine de recherche relativement jeune et celui-ci n'a pas encore pu définir de façon satisfaisante la manière dont les systèmes neural et vasculaire communiquent au cours du développement. Déchiffrer les acteurs moléculaires de cette communication nécessite (i) d'explorer les modalités cellulaires régissant le développement neurovasculaire en temps réel et à l'échelle cellulaire (ii) d'identifier des paradigmes expérimentaux où les fonctions de signalisation et de conduction des vaisseaux sanguins peuvent être au moins partiellement désunis. Dans ce contexte, notre laboratoire a récemment démontré que le cerveau transparent du poisson zèbre est doté de ces attributs distinctifs, par la génération d'individus mutants présentant des cerveaux normoxiques bien que totalement dépourvus de vaisseaux sanguins au cours de l'organogenèse. Grâce à la combinaison d'une résolution spatio-temporelle élevée, à même d'analyser au mieux les processus dynamiques du développement et de la fonction neurovasculaire, et de l'absence de cascades de signalisation hypoxique, certaines des questions les plus fondamentales dans le domaine de la signalisation neurovasculaire semblent maintenant abordables: par quels mécanismes cellulaires et moléculaires le système neural coordonne-t-il la morphogenèse et la différenciation des vaisseaux sanguins cérébraux? De manière symétrique, comment le système vasculaire cérébral en développement module-t-il la structuration anatomique et fonctionnelle du cerveau?



Blood vessels are more than passive conduits for blood flow. Tissue-specific vascular beds not only match the metabolic demands of the perfused organs but also act as important signaling centers releasing angiocrine factors that govern tissue morphogenesis and function. Proper brain function relies on elaborate neurovascular communications that, when perturbed, often have disabling or fatal consequences. Hence, there is great interest in studying the mechanisms that shape the anatomy and control the functionality of the cerebrovasculature, not only to better understand how the brain develops and works, but also to elaborate innovative therapeutic strategies for neurological disorders.

Neurovascular biology is a relatively young field and an integrated model of how, when and to what extent neural and vascular development are coordinated is currently lacking. Building this model will greatly benefit from the combined capacity to (i) scrutinize the cellular modalities of the highly dynamic processes of neurovascular development in real time and to (ii) identify experimental settings where the signaling and circulatory functions of the blood vessels can, at least partially, be uncoupled. We previously validated the transparent zebrafish brain as being uniquely endowed with these distinctive attributes, through the generation of mutant larvae displaying fully avascular, and yet normoxic brains throughout organogenesis. Through the combination of high spatio-temporal resolution, best suited to comprehend the intrinsically dynamic processes of neurovascular development and function, and the absence of confounding hypoxic signaling cascades, some of the arguably most fundamental questions in the field of neurovascular signaling now seem within reach: Through which cellular and molecular mechanisms do neural signals couple blood vessel morphogenesis and differentiation? Reciprocally, how does the developing vascular system modulate brain patterning and function?



Onderzoeksgroep/Equipe de recherche 2017

Prof. dr. Dimitri De Bundel, PhD

VUB- Center for Neurosciences-Research Gp Experimental Pharmacology
Dept of pharmaceutical and pharmacological Sciences
Laarbeeklaan 103
1090 Brussel



Project:

Chemogenetic interrogation of neuromedin U involvement in stress-induced psychopathology.

Stress activeert de neuro-hormonale hypothalamus-hypofyse-bijnier-as, die op zijn beurt de homeostase van het organisme herstelt. Bij blootstelling aan overmatige of chronische stress kan echter de homeostatische reserve van een organisme overschreden worden, wat kan resulteren in ziekte. Stress werd dan ook geïdentificeerd als een belangrijke risicofactor voor psychiatrische aandoeningen zoals depressie. Kennis van de neurobiologie en behandeling van stress-gerelateerde psychiatrische aandoeningen blijft ontoereikend aangezien een derde van de patiënten geen verbetering ondervindt met de huidige therapieën. In de zoektocht naar nieuwe geneesmiddelen kregen neuropeptiden aanzienlijke aandacht. Neuropeptiden dragen dankzij hun precieze connectiviteit in de hersenen niet alleen bij tot de fysiologische respons op specifieke stressoren, maar interferentie met peptiderge systemen kan tot klinische toepassingen leiden. Wij onderzoeken de rol van neuromedin U (NMU). Dit recent ontdekt neuropeptide heeft mogelijks een sleutelrol in de activiteit van de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as en de stress respons. We zullen een muis model gebruiken om door viraal-genetische tracers de anatomische connecties van NMU neuronen in de hersenen bloot te leggen. Vervolgens zullen we een chemogenetische methode toepassen om de biologische effecten van activatie of inactivatie van NMU neuronen te bestuderen. Hierbij verkennen we het therapeutisch potentieel van NMU manipulatie in een model voor chronische stress aan de hand van uitlezingen voor neuro-hormonale ontregeling en onaangepast gedrag.

Stress activates the neuro-hormonal hypothalamic-pituitary-adrenal-axis (HPA axis) that restores in turn the homeostasis of the organism. However, exposure to excessive or chronic stress can exceed the homeostatic capacity of an organism, thus leading to disease. Indeed, stress has been identified as a major risk factor for psychiatric disorders including depression. Knowledge of the neurobiology and treatment of stress-related psychiatric disorders remains insufficient given that up to a third of patients do not respond to currently available treatments. In the quest for novel therapeutic strategies, neuropeptides received considerable attention. Neuropeptides contribute to physiological responses to specific stressors thanks to their precise connectivity in the brain, but interfering with these peptide systems may also have high clinical relevance. We investigate the role of neuromedin U (NMU). This recently discovered neuropeptide may have a key role in the activity of the HPA axis and the stress response. We will use viral-genetic tracing in a mouse model to uncover the anatomical connections of NMU neurons in the brain. Next, we will adopt a chemogenetic strategy to investigate the biological effects of activation or inactivation of NMU neurons. Here, we will explore the therapeutic potential of NMU manipulation in a chronic stress model using read-outs for neuro-endocrine dysregulation and maladaptive behavior.

Onderzoeksgroep/Equipe de recherche 2017

Dr. Laurent Nguyen, PhD

Unité de Neurobiologie du
développement
GIGA-Neurosciences
Université de Liège
4000 Liège
Tél.: 32 4 366 59 87
Fax: 32 4 366 59 12
l.nguyen@ulg.ac.be
www.giga.ulg.ac.be



Dr. Brigitte Malgrange, PhD

Unité de Neurobiologie du
développement
GIGA-Neurosciences
Université de Liège
4000 Liège
Tél.: 32 4 366 59 87
Fax: 32 4 366 59 12
b.malgrange@ulg.ac.be
www.giga.ulg.ac.be



Project:

Deciphering the role of protein ubiquitination in human cortical malformation and hearing impairment.

Le cerveau est un organe complexe dont la formation requiert la production, migration et maturation des différentes cellules neuronales et gliales. Chez l'homme, le mauvais déroulement d'une ou plusieurs de ces étapes pendant les deux premiers trimestres de la grossesse conduit souvent à des malformations du cortex cérébral qui sont fréquemment associées à une surdité neuro-sensorielle.

Notre collaborateur, Pr. J. Chelly, a identifié récemment de nouvelles mutations du gène *NEDDL4-L* - qui code pour une ubiquitine ligase E3 - dans une cohorte de patients souffrant de malformation corticale et de surdité. Le développement du cortex cérébral et de l'oreille interne implique le réarrangement d'une structure primordiale qui progresse au travers de plusieurs étapes. Ce projet a pour buts :1/ de déterminer le rôle physiologique de *NEDD4L* pendant le développement de ces structures et 2/ de comprendre l'impact des mutations de *NEDD4L* sur le bon déroulement de ces processus embryonnaires chez les patients.

A l'instar d'apporter une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques des malformations corticales et de la surdité, notre travail permettra de mieux comprendre le rôle de l'ubiquitination des protéines dans le contrôle de la formation du cortex cérébral et de la portion auditive de l'oreille interne.

The brain is a complex organ whose formation requires the generation, migration, and maturation of different types of neurons and glial cells. Disruption of the completion of one or several brain developmental processes during the first two trimesters of human pregnancy often leads to malformations of the cerebral cortex that are frequently associated with neurosensory deafness.

Our collaborator has recently identified new causative mutations of *NEDD4L* - a gene that code for an E3 ubiquitin ligase - in a cohort of patient suffering from cortical malformation and hearing impairment. The development of the cortex and the inner ear involves a continuous rearrangement of a primordial structure that progresses through successive steps. The goals of our project are to understand the physiological role of *NEDD4L* during the development of these structures and how *NEDD4L* patient mutations interfere with their formation.

In addition to reveal the pathophysiological mechanisms of cortical malformation and hearing impairment, our work will shed more light on how ubiquitination, a biochemical modification that affect proteins in distinct ways, controls the genesis of the cortex and the inner ear.



Onderzoeksgroep/Equipe de recherche 2017

Prof. Fadel Tissir, PhD

Maître de recherches FNRS

Institute of Neuroscience, Developmental Neurobiology group

Université Catholique de Louvain

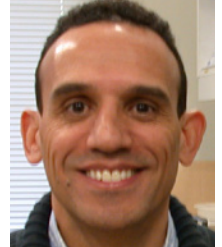
Avenue E. Mounier 73, Box B1.73.16

B1200 Brussels, Belgium

Tél.: +32 2 764 73 84

Fax: +32 2 764 74 85

Fadel.Tissir@uclouvain.be



Project:

Development and malformations of the cerebral cortex: Role of the Diaphanous3 gene.

Le cortex cérébral, siège des fonctions supérieures du cerveau, a subi une expansion massive pendant l'évolution. L'expansion du cortex cérébral va de pair avec un accroissement des zones germinales où les cellules souches neurales prolifèrent rapidement pendant le développement pour augmenter le nombre de progéniteurs et, par conséquent, le nombre final des neurones. Une régulation rigoureuse de la division des cellules souches est donc essentielle pour éviter les erreurs de ségrégation chromosomiques et pour assurer la production du bon nombre et de la diversité des neurones. Les défauts dans les programmes génétiques qui régissent ces processus entraînent des troubles dévastateurs allant de la microcéphalie aux troubles d'apprentissage et de comportement. La compréhension des mécanismes moléculaires et de la division des cellules souches améliorera le diagnostic, le conseil aux familles, et la prévention de ces troubles. À plus long terme, cette connaissance aidera à concevoir et affiner les stratégies de thérapie basées sur l'utilisation de cellules souches neurales.

Le groupe de Fadel Tissir à l'UCL a découvert que le rythme élevé de la division des cellules souches neurales les rend susceptibles aux erreurs de ségrégation chromosomiques, et que le gène Diaphanous3 joue un rôle déterminant dans la protection contre ces erreurs. Les études biochimiques ont montré que la perte de fonction de Diaphanous 3 perturbe le système de « contrôle qualité », qui bloque la division cellulaire jusqu'à ce que les chromosomes soient correctement répartis entre les futures cellules filles. En absence de Diaphanous 3, certaines cellules aneuploïdes terminent, malgré tout, leurs divisions ce qui induit une instabilité chromosomique et/ou une perte de ces cellules. Dans ce projet, l'équipe explorera davantage le lien étroit entre, d'une part, la division des cellules souches neurales; et d'autre part, l'aneuploïdie, le dysfonctionnement, et les tumeurs du cortex.

The cerebral cortex, the seat of higher brain functions and the structure that distinguishes humans from other species, has undergone a massive expansion during evolution. The evolutionary expansion of the cerebral cortex parallels that of the germinal zones where neural stem cells proliferate rapidly to increase the pool of progenitors, and hence, the final output of neurons. A tight regulation of stem cell division is therefore essential to avoid chromosomal segregation errors and to ensure the production of the right number and diversity of neurons. Defects in the genetic programs that govern this process lead to devastating disorders ranging from microcephaly to learning and behavioral disabilities. Understanding the molecular and mechanisms of neural stem cell division will improve diagnosis, counselling, prevention of these disorders. In the longer term, this knowledge will help to devise and refine neural stem cell-based strategies for the diseased nervous system.



The group of Fadel Tissir at UCL found that dividing neural stem cells undergo several mitotic errors, and that Diaphanous3 is key to protect them against these errors. Biochemical investigations showed that the loss of function of Diaphanous3 compromises the spindle assembly checkpoint enabling aneuploid cells, which normally halt in metaphase until chromosome segregation is properly achieved, to nevertheless embark into anaphase which triggers chromosomal instability and/or loss of cells. In this project, the group will use Diaphanous3 knockout mice to investigate further the close link between the rate of neural stem cell division on the one hand; and mosaic aneuploidy, cortical dysfunction, and cortical tumors on the other hand.

Onderzoeksgroep/Equipe de recherche 2017

Prof. Thomas Voets

Laboratory of Ion Channel Research
Department of Molecular Cell Biology
Herestraat 49, bus 802
3000 Leuven
Tel.: 016 33 02 17
Thomas.voets@med.kuleuven.be
gbiomed.kuleuven.be



Project:

Unraveling the role of TRPM3 in neuropathic and inflammatory pain.

Ongeveer 1 op 5 volwassen Europeanen lijdt aan matige tot ernstige chronische pijn, en ongeveer de helft van deze chronische pijnlijders rapporteert onvoldoende pijnbestrijding. Bovendien kunnen bestaande pijnstillende geneesmiddelen ernstige bijwerkingen hebben of verslaving veroorzaken. Onderzoek naar de mechanismen die aan de basis liggen van chronische pijn en ontwikkeling van nieuwe gerichte strategieën ter voorkoming van pathologische pijn zijn daarom belangrijke uitdagingen in de neurowetenschappen.

In dit onderzoeksproject stellen we TRPM3, een lid van de TRP superfamilie van ionkanalen, voor als een veelbelovend nieuw doelwit voor de behandeling van chronische pijn. In recent onderzoek hebben we aangetoond dat TRPM3 tot expressie komt in de zenuwuiteinden van pijnzenuwen, en dat activering van TRPM3 acute pijn en neurogene ontsteking veroorzaakt. Bovendien vonden we dat genetische inactivatie of farmacologische inhibitie van TRPM3 pijnstilling veroorzaakt in verschillende dierenmodellen van chronische pijn, zonder detecteerbare bijwerkingen. Doelstelling van deze studie is te achterhalen hoe TRPM3 in sensorische neuronen bijdraagt tot overgevoeligheid voor temperatuur en mechanische prikkels, met nadruk op de moleculaire en cellulaire veranderingen in de context van ontsteking en neuropathische pijn. We verwachten dat de resultaten van dit onderzoek de basis zullen vormen voor de verder ontwikkeling van TRPM3-antagonisten tot een nieuwe klasse van krachtige pijnstillers.

About 1 in 5 adult Europeans suffer from moderate-to-severe chronic pain, and about half of these chronic pain sufferers report inadequate pain control. Moreover, existing analgesic drugs can have severe side-effects or cause addiction. Therefore, elucidation of the mechanisms that underlie persistent pain and development of new targeted strategies to alleviate pathological pain represent major challenges in neuroscience research.

In this research project, we introduce TRPM3, a member of the TRP superfamily of ion channels, as a promising potential novel target for the treatment of persistent pain. In recent work, we have demonstrated that TRPM3 is expressed at the nerve endings of pain-transducing neurons, where its activation causes pain and neurogenic inflammation. Moreover, we found that genetic inactivation or pharmacological inhibition of TRPM3 causes analgesia in various animal models of chronic pain, without detectable adverse effects. The overall aim of this study is to elucidate the molecular and cellular mechanisms whereby TRPM3 in sensory neurons contributes to thermal and mechanical hypersensitivity in the context of inflammation and neuropathic pain, and how this can contribute to persistent pain. We foresee that the outcome of this research will form the basis for the development of TRPM3 antagonists as a novel class of potent pain killers.