



Wetenschappelijke prijzen / Prix scientifiques 2012

Prijs Burggravin Valine de Spoelberch

€ 75.000

Overhandiging van de prijs door H.K.H. Prinses Astrid en mevrouw Eric Speeckaert

Laureaten

Prof. dr. Vincent Timmerman, PhD (UA)

*Onderzoeksgroep Perifere Neuropathieën
VIB Departement Moleculaire Genetica
Instituut Bom Bunge
Universiteit Antwerpen*



Prof. dr. Peter De Jonghe, MD, PhD (UA)

*Onderzoeksgroep Neurogenetica
VIB Departement Moleculaire Genetica
Instituut Bom Bunge
Universiteit Antwerpen
Dienst Neurologie, Universitair Ziekenhuis Antwerpen*



Onderzoeksproject:

Charcot-Marie-Tooth neuropathies: from genes to protein networks and disease mechanisms.

De ziekte van Charcot-Marie-Tooth (CMT) wordt veroorzaakt door degeneratie van zenuwen van het perifere zenuwstelsel met spierverzwakking en -atrofie als gevolg. CMT is een erfelijke aandoening en treft een 6000 personen en hun families in België. Tot dus ver zijn er 50 genen beschreven waarin mutaties een CMT neuropathie veroorzaken. Een aantal van deze genen coderen voor proteïnes die een specifieke functie uitvoeren in de perifere zenuw. Echter voor een groot deel van deze genen is de functie onduidelijk. Ons onderzoek heeft als doel om nieuwe CMT genen en mutaties te vinden met moderne DNA sequentie bepalingstechnieken. Daarnaast focussen we ons op specifieke genen en mutaties om interactiemoleculen te vinden die betekenisvol zijn voor het functioneren van de perifere zenuw. De kennis van moleculaire interacties leert ons over proteïne netwerken die relevant zijn voor de normale zenuw, en vergelijken we met nieuwe of gewijzigde interacties in de aangetaste zenuw bij CMT. Zo vonden we recent een interactie tussen een mutant proteïne en een eiwit dat instaat voor het cellulair skelet en transportsysteem in de perifere zenuwcel. Deze studie levert een belangrijke bijdrage voor de diagnose van CMT en het ontwikkelen van een therapie.



Wetenschappelijke prijzen / Prix scientifiques 2012

Solvay Prize

€ 25.000

Overhandiging van de prijs door H.K.H. Prinses Astrid en
Jonkheer Jacques van Rijckevorsel, Member of the Executive Committee of Solvay,
Group General Manager of the Plastics Sector

Laureaat

Prof. dr. Marc Cruys, PhD (UA)

Neurodegenerative Brain Diseases Group

VIB - Department of Molecular Genetics

Laboratory for Neurogenetics

Institute Born-Bunge

University of Antwerp Belgium



Onderzoeksproject:

Molecular genetics and functional genomics of frontotemporal lobar degeneration.

Frontaalkwabdegeneratie (FTLD) wordt veroorzaakt door het afsterven van hersencellen in de frontaal- en slaapkwabben. Deze hersenregio's staan onder andere in voor verschillende aspecten van gedrag, emoties, taal en geheugen. Patiënten met FTLD krijgen bijgevolg te kampen met gedrags-, taal-, en geheugenstoornissen die vroeger of later in het ziekteverloop kunnen optreden. FTLD is een van de belangrijke oorzaken van dementie en in de leeftijdsgroep van mensen jonger dan 65 jaar komt het even frequent voor als Alzheimerdementie. Een efficiënte preventieve of curatieve therapie is niet beschikbaar en door de vergrijzing van de wereldbevolking zal het aantal FTLD-patiënten gestaag toenemen.

Ongeveer de helft van de FTLD-patiënten heeft een familiegeschiedenis van dementie wat er op wijst dat genetische factoren een belangrijke rol spelen in de ontwikkeling van de ziekte. In de laatste jaren hebben we door moleculair genetische studies in FTLD-families een aantal nieuwe FTLD-genen ontdekt en we zullen deze succesvolle strategie blijven volgen. Extreem grote families zijn hierbij bijzonder nuttig omdat ze toelaten om genetische factoren te identificeren die de aanvangsleeftijd van de ziekte beïnvloeden. Deze genen zijn interessante doelwitten voor nieuwe therapieën die er op gericht zijn de ontwikkeling van klinische symptomen te vertragen. Met de meest vooruitstrevende strategieën uit de moleculaire genetica en genomica zijn we nu ook in staat om genetische defecten op te sporen in kleine families of zelfs in een groep onverwante patiënten. We gebruiken grootschalige sequentiebepalingsstrategieën om de DNA-sequentie van het volledige genoom te analyseren en afwijkingen op te sporen die karakteristiek zijn voor patiënten.

Dit onderzoek zal bijdragen tot een betere diagnostiek en tot een beter inzicht in de ontstaansmechanismen van FTLD. Op termijn zal dit onderzoek bijdragen tot de ontwikkeling van gerichte therapieën om FTLD en mogelijk ook verwante neurodegeneratieve hersenziekten te voorkomen of de symptomatologie te vertragen of te verlichten.



Wetenschappelijke prijzen / Prix scientifiques 2012

Prijs ING
€ 15.000

Overhandiging van de prijs door H.K.H. Prinses Astrid

Laureaten

Prof. dr. Ilse Smolders (VUB)

*Vrije Universiteit Brussel - Faculty of Medicine & Pharmacy
Vice-Dean for Student Policy
Center for Neuroscience C4N - Department FASC
Building G - Room G.103
Laarbeeklaan 103, 1090 Brussels, Belgium
+32 2 477 47 47
www.vub.ac.be/center-for-neurosciences*



Prof. dr. Ann Massie (VUB)

*Vrije Universiteit Brussel - Faculty of Medicine & Pharmacy
Vice-Dean for Student Policy
Center for Neuroscience C4N - Department MICH
Building G - Room G.103
Laarbeeklaan 103, 1090 Brussels, Belgium
+32 2 477 47 47
www.vub.ac.be/center-for-neurosciences*



Onderzoeksproject:

Unveiling the role of the cystine/glutamate antiporter (system Xc-) in hippocampal functioning, mechanisms of epilepsy and its comorbidities: a new era for future drug treatment.

Ann Massie en Ilse Smolders zijn beiden verbonden aan het Center for Neurosciences (C4N) van de Vrije Universiteit Brussel dat in april 2012 feestelijk werd geopend. Het ontstaan van het C4N bouwt voort op de jarenlange in vivo neurofarmacologische ervaring van het preklinisch onderzoekslaboratorium van Prof Yvette Michotte en maakt ook de brug met het klinisch werk van de dienst Neurologie van het UZbrussel, voorheen onder leiding van Prof Guy Ebinger, nu onder de hoede van Prof Jacques De Keyser.

In het C4N verrichten we wetenschappelijk onderzoek naar neuroprotectie en neuromodulatie met het doel de symptomen en progressie van verschillende neurologische aandoeningen te verbeteren.

Eén van de ziekten waar we in geïnteresseerd zijn is epilepsie. We zoeken naar nieuwe aangrijpingspunten voor toekomstige anti-epileptica en naar innovatieve strategieën om het aantal epileptische aanvallen te verminderen, het proces van epileptogenese af te remmen en de aan epilepsie-geassocieerde cognitieve stoornissen en depressies te verbeteren. Een van de hersenregio's die het meest getroffen worden door epilepsie is de hippocampus. Het is een

pareltje van neurobiologische architectuur, maar het is ook een hersenregio die zeer belangrijk is voor het geheugen en voor emoties. Vandaar dat we in ons laboratorium ook testen uitvoeren voor bepaalde geheugentaken, zoals bijvoorbeeld de spontaneous alternation taak in een Y maze.

De onderzoekstopic van het bekronde werk is het ontrafelen van de rol van de cystine/glutamaat antiporter in epilepsie, epileptogenese en comorbiditeiten zoals geheugenstoornissen en depressies. Glutamaat is de belangrijkste excitatoire neurotransmitter waarvan de rol in neurologische aandoeningen al uitgebreid werd bestudeerd. Het overgrote deel van het voorbije onderzoek heeft echter gefocust op glutamaatreceptoren en meer recent ontstond de interesse in glutamaattransporters.

Glutamaat zal na presynaptisch vrijgave zijn activiteit uitoefenen op postsynaptische ionotrope receptoren. Vervolgens wordt het zeer snel en efficiënt verwijderd uit de synaptische spleet door opname via de gliale hoge-affiniteit glutamaat transporters. In de gliale cel wordt glutamaat omgezet naar glutamine, dat fysiologisch inert is en zonder enig gevaar getransporteerd kan worden van de gliale cel naar het presynaptische uiteinde. De cystine/glutamaat antiporter of systeem xc- heeft een extrasynaptische lokalisatie. Hij neemt een cystine molecule op, in ruil voor een glutamaat molecule. Intracellulair wordt cystine gereduceerd naar cysteine, dat dienst doet als bouwsteen van glutathion, een belangrijk antioxidant in de hersenen. Telkens er een cystine molecule wordt opgenomen wordt er onvermijdelijk ook een glutamaat molecule vrijgegeven in de extracellulaire ruimte en deze glutamaat zal de extrasynaptische metabotrope glutamaat receptoren activeren. Activatie van de post-synaptische groep I metabotrope glutamaat receptoren zal resulteren in een versterking van het post-synaptische signaal terwijl activatie van de presynaptische groep II metabotrope glutamaat receptoren zal zorgen voor een negatieve feedback en dus minder presynaptische vrijstelling van glutamaat.

We hebben recent aangetoond dat muizen die deze antiporter niet tot expressie brengen, sterk gereduceerde hippocampale extracellulaire glutamaat concentraties vertonen en dat dit gepaard gaat met een sterk gereduceerde gevoeligheid voor limbische aanvallen. Met het huidige project zullen we verder onderzoeken of een verlies van deze antiporter ook zal leiden tot een gereduceerde gevoeligheid voor epileptogenese.

WIJ DANKEN DE GENEESKUNDIGE STICHTING KONINGIN ELISABETH EN HKH PRINSES ASTRID VOOR DE FINANCIËLE STEUN.



Wetenschappelijke prijzen / Prix scientifiques 2012

Prix Janine et Jacques Delruelle

€ 12.500

Remise du prix par S.A.R. la Princesse Astrid et Baron et la Baronne Delruelle

Lauréats

Dr. Laurent Nguyen (ULg)

Developmental Neurobiology Unit

GIGA-Neurosciences

University of Liège,

4000 Liège, Belgium

Tel : +32 (4) 366 59 87

Fax : +32 (4) 366 59 12

www.giga.ulg.ac.be



Dr. Brigitte Malgrange (ULg)

Developmental Neurobiology Unit

GIGA-Neurosciences

University of Liège,

4000 Liège, Belgium

www.giga.ulg.ac.be



Projet de recherche :

Unravelling the roles of lysine acetylation in neural development.

Au laboratoire, nous combinons diverses approches expérimentales et modèles animaux afin de mieux comprendre les mécanismes qui gouvernent le développement d'une partie du cerveau appelée le cortex cérébral. Le cortex est une des structures les plus élaborées de notre organisme. Il comporte notamment des aires d'association, des aires motrices, des aires sensorielles et constitue le siège principal de fonctions dites cognitives qui sous-tendent notre capacité, par exemple à nous exprimer, à réfléchir, de façon globale à interagir avec notre environnement.

Dia 1

L'organisation histologique du cortex cérébrale est à la fois complexe et fascinante. Son étude systématique a débuté dans le courant du 19^{ième} siècle avec les travaux du prix Nobel, Ramon Y Cajal. Le cortex est constitué de plusieurs couches neuronales qui comportent deux classes principales de neurones. Les neurones de projection qui sont excitateurs et les interneurones inhibiteurs.

Dia 2

Les neurones de projection y sont les plus nombreux, ils naissent dans la partie dorsale du cerveau antérieur et migrent de façon radiaire sur de courtes distances pour atteindre le cortex. Ils envoient de longues projections

axonales vers des régions corticales et sous-corticales distantes, comme par exemple la moelle épinière. Les interneurons GABAergiques constituent la seconde classe de neurone. Ils proviennent de la partie ventrale du cerveau antérieur, région à partir de laquelle ils migrent tangentiellement pour s'installer et intégrer le cortex où ils y contrôlent l'excitabilité. Il est important de noter que des anomalies qui surviennent au cours du développement de cette structure peuvent conduire à des défauts de production ou de différenciation de ces neurones et sous-tendre différentes maladies neurologiques caractérisées, par exemple, par un retard mental, ou de l'épilepsie.

Avec mon groupe, nous nous intéressons en particulier aux mécanismes cellulaires et moléculaires qui contrôlent la migration et la différenciation des neurones de projection pendant le développement du cortex cérébral. Dans le cadre du projet subsidié par la Fondation Médicale Reine Elisabeth, notre intérêt porte en particulier sur une meilleure compréhension des fonctions de l'acétylation des protéines dans la régulation de ces événements cellulaires. Il s'agit d'une modification post-traductionnelle qui cible un très grand nombre de protéines mais dont la fonction reste méconnue à ce jour.

Dia 3: le complexe Elongator est composé de six sous-unités dont elp3 qui catalyse l'acétylation des protéines, ou en d'autres termes le transfert de groupement acétyl sur certaines lysines. Nous avons montré que ce complexe protéique, dont l'activité est fortement réduite chez les patients atteints de dysautonomie familiale, était exprimé dans le cortex cérébral pendant le développement où il contribuait à la mise en place des neurones de projection.

Dia 4: A l'aide de l'électroporation in utero, une technique de transfection qui permet de cibler les neurones dans le cortex de l'embryon de souris, nous avons réalisé des pertes de fonction du complexe et montré que ce dernier était requis pour assurer la migration et le branchement terminal approprié des neurones de projections.

Dia 5 : Afin d'identifier les protéines acétylées par Elongator qui contrôlent la migration où le branchement des neurones de projection nous couplons deux approches, une basée sur la littérature et une approche protéomique. Cela a permis d'identifier la tubuline alpha comme étant une cible du complexe. La tubuline alpha est un composant des microtubules et les microtubules correspondent à des rails sur lesquelles se déplacent des molécules requises pour la croissance cellulaire et le déplacement cellulaire. L'acétylation des microtubules a été montré comme réglant le mouvement de ces molécules.

Afin d'étudier les déplacements de ces molécules le long des microtubules, nous avons deux approches. Une approche in vitro, qui consiste en l'électroporation des cerveaux d'embryons de souris, in utero et après mise en culture des neurones nous pouvons visualiser le déplacement de molécules fluorescentes. Et nous avons aussi une approche in vivo, qui utilise la larve de drosophile qui présente l'avantage d'être transparente. Nous pouvons ainsi sans dissection visualiser le déplacement de protéines fluorescentes.

Grâce à ces deux approches nous pouvons analyser différents paramètres de ce déplacement comme la vitesse, le sens ou les temps de pause.

Dia 6

Au laboratoire, nous utilisons également un modèle humain de la dysautonomie familiale. Il s'agit de cellules pluripotentes induites ou iPS générées à partir de biopsies de peau de patients. A partir de ces cellules, nous pouvons générer toutes les cellules du corps humain dont les cellules nerveuses. Au laboratoire, nous nous attachons à différencier ces iPS en neurones. Ce modèle de neurones nous permet d'analyser le rôle physiologique d'Elongator.

Dia 7

Composition de l'équipe et remerciements



Wetenschappelijke prijzen / Prix scientifiques 2012

Prijs Baron van Gysel de Meise

€ 12.500

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

Laureaat

Prof. dr. Claudia Bagni (KU Leuven)

Faculty of Medicine. Developmental and Molecular Genetics Section (VIB11)

Catholic University of Leuven, Belgium

e-mail: claudia.bagni@med.kuleuven.be

Tel: +32-16330944

Fax: +32-16330939



Onderzoeksproject:

mRNA metabolism at synapses and spine remodeling: insights into fragile X, autism and Schizophrenia.

In our laboratory at the Catholic University of Leuven, VIB Center for the Biology of Disease, we are investigating the cellular and molecular events that lead to the Fragile X Syndrome, the most common form of inherited mental retardation and a frequent cause of autism.

Children with Fragile X Syndrome have developmental delay, anxiety, hyperactivity and often autism. The disease is caused by the absence of a single protein (FMRP), which is highly expressed in the nervous cells (neurons). In neurons, especially at the contact points between neurons (synapses), FMRP regulates the synthesis of proteins that maintain the functional communication between neurons. As consequence, the lack of FMRP alters the proper expression of these proteins and leads to defects in neuronal shape and functions.

To exert this function, FMRP acts together with CYFIP1, a protein implicated in mental retardation, autism and schizophrenia. In cooperation with FMRP, CYFIP1 keeps the synthesis of specific proteins tightly controlled and coupled with the external environment. This mechanism allows the synapses to remodel their shape and their ability to respond to further stimulation.

In our research, we isolated the molecular complexes whereby CYFIP1 exerts its functions. We found a whole network of proteins cooperating with CYFIP1 to achieve the proper control of protein synthesis. Notably, the new proteins we discovered are involved in intellectual disabilities, autism and schizophrenia. Also, we investigated how CYFIP1 functions are tuned with the external environment, and we identified key regulatory factors able to activate CYFIP1 in response to stimuli.

We believe that alterations in CYFIP1 networks and regulatory pathways might contribute to defects in neuronal functionality, ultimately affecting development of neuropsychiatric disorders.



Conferentie / Conférence

La Médecine Nucléaire et Neurologie: Outil de Diagnostic

Dr. Richard Zimmermann PhD, Oncidium Foundation Président

Les modalités d'imagerie du corps humain dans un but diagnostique incluent les Rayons X, l'IRM, les Ultrasons et la Médecine Nucléaire, mais seule cette dernière permet d'obtenir une information sur le fonctionnement biologique d'un tissu ou d'un organe au niveau cellulaire, alors que les autres se concentrent sur leur morphologie. La médecine nucléaire est basée sur l'utilisation de substances radioactives injectées, des radiopharmaceutiques aussi appelés traceurs s'il s'agit de produits d'imagerie, qui ont la propriété de s'accumuler dans un tissu spécifique. Le rayonnement émis par l'élément radioactif associé conduit à l'obtention d'images de haute qualité essentiellement utilisées pour le diagnostic en cardiologie et oncologie. Ces techniques diffèrent suivant le type de rayonnement et sont connues sous le nom de TEMP (Tomographie par Émission Mono-Photonique) et de TEP (Tomographie par Émission de Positons). La neurologie a pleinement profité de l'évolution récente de cette technologie en pleine expansion et dans l'année à venir pas moins de trois radiodiagnostics seront commercialisés. Ces molécules TEP marquées au fluor 18, un radionucléide produit par cyclotron et de courte demi-vie (environ deux heures), ont la particularité de cibler les plaques amyloïdes, qui sont des marqueurs biologiques présents dans le cerveau et dont l'accumulation est étroitement liée à la progression de maladies neurodégénératives. Leur première indication sera d'ailleurs liée à la confirmation du diagnostic de la maladie d'Alzheimer, mais leur intérêt principal réside dans l'identification de patients présentant des troubles cognitifs et pour lesquels il serait intéressant de savoir s'ils évoluent vers un Alzheimer ou non. Comme les plaques amyloïdes s'accumulent sur une période de près d'une dizaine d'année avant l'apparition des vrais signes cliniques liés à cette maladie, on peut envisager d'utiliser ce nouvel outil pour prédire l'échéance de la survenue de la maladie. Le développement de médicaments de thérapie peut dès lors se concentrer sur le blocage de cette accumulation qui conduirait à un ralentissement de l'apparition de cette maladie, voire à son blocage total, pour peu que le patient prévenu suive son traitement à vie. De nombreuses molécules de thérapie basées sur cette hypothèse sont en cours de développement et bien sûr nécessitent l'utilisation de ces traceurs des plaques amyloïdes pour vérifier leur efficacité. Les premiers résultats sont déjà publiés ce qui laisse envisager de premières solutions thérapeutiques avant 2020. La médecine nucléaire présente un énorme potentiel dans de nombreux autres domaines de la neurologie et pourrait devenir très rapidement un outil de diagnostic de pointe dans cette discipline.