



Onderzoekskredieten G.S.K.E.  
Crédits à la recherche F.M.R.E.  
2014–2016

Prof. dr. Claudia Bagni (KU Leuven)  
Prof. dr. Marc Cruts, PhD & prof. Ilse Gijssels (UA)  
Prof. dr. Stefanie Dedeurwaerdere, PhD (UA)  
Prof. dr. Jan Gettemans, PhD (UGent)  
Prof. dr. Pierre Maquet & dr. Christophe Phillips, ir (ULg)  
Prof. dr. Ann Massie, PhD & prof. dr. Ilse Smolders (VUB)  
Dr. Laurent Nguyen & dr. Brigitte Malgrange (ULg)  
Prof. dr. Jean-Noël Octave (UCL)  
Prof. dr. Etienne Olivier, PhD & dr. Alexandre Zénon (UCL)  
Prof. dr. Wim Robberecht (KU Leuven)  
Prof. dr. Serge N. Schiffmann (ULB)  
Dr. Fadel Tissir (UCL)  
Prof. dr. Geert van Loo, PhD (UGent)  
Dr. Pierre Vanderhaeghen, MD, PhD & dr. Anja Hasche (ULB)



## Onderzoeksgroep/Equipe de recherche 2014

**Principal investigator: prof. dr. Claudia Bagni**

*Faculty of Medicine/VIB Center for Biology of Disease  
Catholic University of Leuven, Belgium  
[www.uzleuven.be/cme](http://www.uzleuven.be/cme)*

**Project:**

***CYFIP1-pathies: shared pathways in Intellectual Disabilities and Psychiatric Disorders.***

The human synapse proteome is disrupted by gene mutations causing over 100 brain diseases. These synaptopathies cause major psychiatric, neurological and childhood developmental disorders. Altered synaptic connectivity and plasticity are evident in schizophrenia (SCZ), autism spectrum disorder (ASD), intellectual disability (ID), major depressive disorder (MDD), Alzheimer disease (AD) as well as epilepsy (EPY), all disorders characterized by spine dysmorphogenesis.

One key molecule affecting synaptic structure and function is the Cytoplasmic FMRP Interacting Protein 1 (CYFIP1). At synapses CYFIP1 is involved in two distinct biological processes: with the protein causing the Fragile X Syndrome (FMRP) it modulates synaptic mRNA translation; as part of the WAVE regulatory complex, it is involved in actin cytoskeleton remodeling. We have recently shown that CYFIP1 shapes dendritic spines upon synaptic stimulation orchestrating these two molecular functions.

Deletions and duplications of the locus containing CYFIP1 have been identified in several neurological disorders. Furthermore, we have recently shown that reduction of CYFIP1 leads to spine dysmorphogenesis and that the CYFIP1 interactome is enriched in proteins associated to SCZ, ASD, ID and EPY. While those disorders are apparently heterogeneous, we believe that there are common defects in certain signaling pathways, and that **CYFIP1 could be the “entry key” into a better understanding of these disorders**. In this project we will undertake a “bed to bench and back” approach studying at cellular and molecular level patients with CYFIP1 mutations and patients with other synaptopathies. Finally we hope to use some of the identified pathways as possible biomarkers for those diseases and set the ground for pharmacological appropriate therapies for ASD, FXS, MDD, SCZ, AD.



## Onderzoeksgroep/Equipe de recherche 2014

**Promotor: prof. dr. Marc Cruts, PhD**

**Co-promotor: prof. Ilse Gijselinck**

*Neurodegeneratieve Hersenziekten*

*VIB – Departement voor Moleculaire Genetica*

*Universiteit Antwerpen – CDE*

*Antwerpen, België*

*<https://www.uantwerpen.be/nl/personeel/marc-cruts/>*

### **Project:**

***Integrative -omics studies of frontotemporal lobar degeneration and related diseases.***

Als gevolg van de vergrijzing van de bevolking vormt dementie een groeiend maatschappelijk en economisch probleem in de komende decennia. Frontaalkwabdegeneratie, afgekort als FTLD, is naast de ziekte van Alzheimer de tweede meest voorkomende vorm van jongdementie met een aanvangsleeftijd vóór 65 jaar. FTLD wordt voornamelijk gekenmerkt door gedrags- en taalproblemen veroorzaakt door het afsterven van neuronen in de frontale en slaapkwabben van de hersenen. Als gevolg van het progressief uitbreiden van het neurodegeneratief proces kunnen in gevorderde ziektestadia andere symptomen zoals geheugenstoornissen het klinisch beeld vervoegen. Omdat geen therapieën beschikbaar zijn die de oorzaak van de ziekte aanpakken, beperkt de behandeling van FTLD-patiënten zich vandaag tot symptoombestrijding. Om doelgericht efficiënte therapieën te ontwikkelen is het essentieel om de biologische processen die aan de basis van de ziekte liggen beter in kaart te brengen. Moleculair genetische en genomische studies die er op gericht zijn om genen op te sporen die betrokken zijn bij het ontwikkelen van de ziekte bieden excellente aanknopingspunten voor deze functionele studies. FTLD wordt vaak veroorzaakt door genetische factoren en leent zich goed tot deze strategie. Recente technologische ontwikkelingen in het domein van genomisch onderzoek bieden nieuwe mogelijkheden om het opsporen van gendefecten aanzienlijk te versnellen. Ons onderzoek richt zich op het toepassen van de nieuwste strategieën om ongekende genen op te sporen die betrokken zijn in de ontwikkeling van FTLD. Hierbij richten we ons zowel op nieuwe genetische oorzaken van de ziekte, als genetische factoren die bepalend zijn voor de leeftijd waarop de ziekte zich klinisch manifesteert. De aanvangsleeftijd van FTLD varieert immers van minder dan 50 jaar tot meer dan 80 jaar, zelfs bij dragers van eenzelfde oorzakelijk gendefect. In voorgaand onderzoek toonden we aan dat dit verschil in aanvangsleeftijd sterk genetisch bepaald is. Deze genetische factoren kunnen excellente therapeutische doelwitten vormen om de klinische manifestatie van de ziekte te vertragen. Ons onderzoek zal bijdragen tot een verbeterde diagnostiek van dementie door de identificatie van specifieke genetische en biochemische ziektemerkers. Dit onderzoek vormt ook de basis van een beter inzicht in het ontstaan van FTLD en het identificeren van nieuwe therapeutische mogelijkheden om de ontwikkeling van de ziekte uit te stellen of te voorkomen. Mogelijk vindt dit ook toepassingen in andere neurodegeneratieve hersenziekten.



## Onderzoeksgroep/Equipe de recherche 2014

### Prof. dr. Stefanie Dedeurwaerdere, PhD

*Head Exp Lab of Translational Neuroscience & Otolaryngology*

*Dep. Translational Neurosciences*

*Faculty of Medicine and Health Sciences*

*CDE T3.07*

*University of Antwerp*

*Universiteitsplein 1*

*2610 Wilrijk*

*[www.ua.ac.be/stefanie.dedeurwaerdere](http://www.ua.ac.be/stefanie.dedeurwaerdere)*

#### **Project:**

***Translocator protein expression in temporal lobe epilepsy: picturing a Janus face?***

Epilepsie is een chronisch neurologische aandoening die wereldwijd ongeveer 65 miljoen mensen treft. De hersenziekte is ongeneeslijk en heeft een enorme impact op de levenskwaliteit van de patiënt en zijn familie wanneer de epileptische aanvallen niet onder controle zijn. Bij verworven epilepsie is er vaak een grote tijdspanne tussen de causale factoren (bv. een hersenletsel) en de symptomen (de spontane epileptische aanvallen). Dit onderzoeksvoorstel spitst zich toe op deze 'stille' periode en zoekt naar behandelingen die de ontwikkeling van epilepsie kunnen tegengaan. Hiervoor vertrekken we vanuit het natuurlijk verdedigingssysteem van de hersenen, namelijk de immuuncellen of glia. In temporale kwab epilepsie, de meest voorkomende en ernstige vorm van verworven epilepsie, vertonen de glia verhoogde concentraties van het translocator-eiwit. Dit eiwit is een biomarker voor herseninflammatie en is traceerbaar in de hersenen met de nieuwste medische beeldvormingstechnieken. De rol van het translocator-eiwit in epilepsie is echter nog onbekend. Dit project gaat uit van een uiterst nieuwe hypothese waarin we vermoeden dat dit 'Janus'-eiwit in temporale kwab epilepsie een belangrijke rol speelt. Enerzijds door de nefaste werking op celdood en anderzijds door de beschermende productie van neurosteroiden. In proefdiermodellen willen we testen of we de ontwikkeling van epilepsie kunnen tegengaan door op het juiste moment in te spelen op het translocator-eiwit. Het project maakt gebruik van state-of-the-art technieken, zoals medische beeldvorming, om de vertaling naar de mens te kunnen maken.



## Onderzoeksgroep/Equipe de recherche 2014

**Prof. dr. Jan Gettemans, PhD**

*Department of Biochemistry  
Faculty of Medicine and Health Sciences  
Ghent University  
Albert Baertsoenkaai 3, B-9000 Ghent  
Email: [jan.gettemans@ugent.be](mailto:jan.gettemans@ugent.be)  
[www.ugent.be/ge/biochemie/en/labgettemans](http://www.ugent.be/ge/biochemie/en/labgettemans)*

**Project:**

***Offsetting gelsolin degradation in a transgene mouse model by means of chaperone nanobodies.***

Patiënten met gelsoline amyloidosis zijn drager van een erfelijke ziekte en vertonen diverse klinische symptomen waaronder aantasting van craniale zenuwen, geleidelijke en gedeeltelijke gezichtsverlamming en aantasting van het geheugen en gezichtsvermogen. De strategie die we aanwenden om deze ziekte te bestrijden kan principieel toegepast worden op andere neurologische aandoeningen waarbij eiwitten op een foute manier worden afgebroken.

Centraal in de benadering is het gebruik van nanobodies. Dit zijn fragmenten van antistoffen die specifiek in vertegenwoordigers van de Camelidae gevonden worden (waaronder lama's en alpaca's). Ze hebben als groot voordeel dat ze relatief makkelijk kunnen gekloond worden. Mensen hebben dit type van antistoffen niet.

Nanobodies worden vanuit verschillende invalshoeken toegepast. In een muis proefdiermodel, waarbij de ziekte wordt nagebootst zoals ze zich voordoet bij mensen, worden nanobodies gebruikt als een therapeuticum om te vermijden dat gelsoline wordt afgebroken. Ze doen dit door het gelsoline af te schermen tegen afbraak, vandaar 'moleculaire mantelzorger'. Daarnaast kunnen dezelfde nanobodies op een diagnostische manier aangewend worden. Door ze te injecteren in proefdieren vinden ze zelf hun weg naar de plaats waar hun doelwit zich bevindt en blijven daar dan 'hangen'. Met behulp van geavanceerde beeldvormingstechnieken die klinisch reeds toegepast worden kan men vervolgens in beeld brengen waar juist in het lichaam gelsoline wordt afgebroken. Op die manier kan een meer patiëntgerichte therapie beoogd worden.



## Onderzoeksgroep/Equipe de recherche 2014

**Prof. dr. Pierre Maquet & dr. Christophe Phillips, ir.**

*Cyclotron Research Centre  
University of Liège  
University of Liège B30  
4000 Liège  
[http://www.cyclotron.ulg.ac.be/cms/j\\_6/accueil](http://www.cyclotron.ulg.ac.be/cms/j_6/accueil)*

### **Project:**

***Decoding spontaneous mnemonic brain activity, during post-training wakefulness and sleep using high-density EEG and electro-corticography.***

The characterization of spontaneous brain activity now stands as a central issue in understanding how human brain processes information conveyed by external stimuli or by endogenous processes, including those related to past experience. It also represents a technological challenge. During the last years, our laboratory developed an efficient multivariate statistical analytic method of brain activity (as measured by fMRI and EEG) that allows to objectively decode brain activity. This novel method recently allowed us to directly characterize the brain correlates of a fresh memory trace during resting wakefulness following encoding, on fMRI times series.

In the current project, our objective is to build up a decoding scheme from neurophysiological data acquired either by scalp or depth electrical recordings and to extend decoding to post-training sleep periods, during both NREM and REM sleep.

The rationale for moving to neurophysiological signals is obviously to benefit from a better temporal resolution (1 to 10 kHz sampling rate) and thereby fully covers the spectrum of brain dynamics. Scalp EEG favorably samples whole brain activity but with a fairly low signal-to-noise ratio and limited spatial resolution. Recording electrical activity directly from the cortex by electrocorticography matches the high temporal resolution of EEG, offers high spatial resolution and a high SNR, but limited brain coverage.

The rationale to moving to post-training sleep period arises from the interest of our laboratory in the processing of memory traces during post-encoding sleep. The novel data and methods proposed in the current project would allow us to probe these processes in an unprecedented way, opening a window on fine-grained characterization of memory-related brain dynamics during sleep.



## Onderzoeksgroep/Equipe de recherche 2014

**Prof. dr. Ann Massie, PhD**  
**Co-promotor: prof. dr. Ilse Smolders**

*Department of Pharmaceutical Biotechnology and Molecular Biology  
Center for Neurosciences  
Vrije Universiteit Brussel  
Laarbeeklaan 103, 1090 Brussels  
Belgium  
[www.vub.ac.be/center-for-neurosciences](http://www.vub.ac.be/center-for-neurosciences)*

### **Project:**

***System Xc- as a potential target for novel neuroprotective strategies: focus on parkinson's disease and its psychiatric comorbidities.***

Systeem Xc- of de cystine/glutamaat antiporter is een gliale transporter die één molecule cystine opneemt in ruil voor een intracellulair glutamaat molecule. Cystine wordt intracellulair gereduceerd tot cysteine, een bouwblok van het belangrijke antioxidans glutathion. Activatie van systeem xc- kan dus resulteren in bescherming tegen oxidatieve stress maar zal tegelijkertijd resulteren in verhoogde extracellulaire glutamaat concentraties die mogelijk toxisch zijn. Zowel oxidatieve stress als glutamaat toxiciteit zijn belangrijke factoren in de pathogenese van neurologische aandoeningen. Recent hebben we systeem Xc- gekarakteriseerd als een mogelijk interessant en innovatief aangrijpingspunt voor de behandeling van de ziekte van Parkinson. In deze studie hebben we aangetoond dat muizen die deficiënt zijn voor systeem Xc- beschermd zijn tegen neurodegeneratie geïnduceerd door 6-hydroxydopamine. Binnen dit project zullen we andere muismodellen voor de ziekte van Parkinson, gebaseerd op een verschillend werkingsmechanisme, aanwenden om na te gaan of voorgaande resultaten bevestigd kunnen worden en niet toxine-afhankelijk zijn. Bovendien zullen we onderzoeken wat het mechanisme is dat zorgt voor bescherming van deze systeem Xc--deficiënte muizen in modellen voor de ziekte van Parkinson. Tenslotte zal onderzocht worden of een verlies van systeem Xc- ook beschermt tegen twee belangrijke psychiatrische comorbiditeiten van de ziekte van Parkinson, namelijk depressie en angst.



## Onderzoeksgroep/Equipe de recherche 2014

**Dr. Laurent Nguyen & dr. Brigitte Malgrange**

*University of Liège  
GIGA-Neurosciences  
Developmental Neurobiology Unit  
1, Avenue de l'Hôpital  
B-4000 Liège  
Belgium  
[http://www.giga.ulg.ac.be/jcms/prod\\_313017/equipe-de-l-nguyen](http://www.giga.ulg.ac.be/jcms/prod_313017/equipe-de-l-nguyen)*

**Project:**

***Deciphering the role of protein acetylation in primary ciliogenesis.***

In humans, primary cilia are found on nearly every cell in the body. By acting as a “sensor”, these extensions have emerged as a key structure in a broad array of homeostatic and developmental processes. Although this immotile organelle has been discovered decades ago, little is known about its biology but accumulating evidence shows that mutations in cilia genes can lead to malformations underlying neurological or psychiatric disorders, as well as deafness and balance disorders.

Recent studies suggest that protein acetylation contributes to brain development and the goal of the present project is to decipher if and how this process controls primary ciliogenesis. We recently discovered that the Elongator complex promotes protein acetylation in the developing cerebral cortex. In addition, our preliminary results showed that Elongator is localized in the primary cilium of brain progenitors and in its absence the length of cochlear cilia is modified. Therefore, we will use a conditional knockout mouse line available in our laboratory to impair the Elongator complex activity in the developing brain and the inner ear. By combining a multidisciplinary approach, we will identify the proteins targeted by Elongator whose acetylation is required for primary ciliogenesis. Our work will contribute to shed some new light on new mechanisms that control the development and homeostasis of the cerebral cortex and the inner ear in health and disease.





## Onderzoeksgroep/Equipe de recherche 2014

**Prof. dr. Jean-Noël Octave**

*Avenue Mounier, 53 B1.5302 B-1200 Bruxelles*

*Tel +32-2-764 93 41 Fax +32-2-764 54 10*

*Website : <http://www.uclouvain.be/ions.html>*

### **Project:**

***Alteration of cholesterol turnover in Alzheimer disease: molecular mechanisms and therapeutic applications.***

La fréquence de la maladie d'Alzheimer augmentant de manière importante au cours du vieillissement, l'âge en est le facteur de risque le plus important. Cependant, d'autres facteurs de risques ont été identifiés, en particulier le cholestérol bien connu pour boucher nos artères. Bien que notre cerveau soit l'organe le plus riche en cholestérol, le cholestérol sanguin ne traverse pas la barrière hématoencéphalique qui isole et protège notre cerveau. Le cerveau doit donc synthétiser son propre cholestérol. Les neurones métabolisent le cholestérol de manière extrêmement efficace, et nous avons récemment démontré que ce métabolisme neuronal du cholestérol est absolument nécessaire à l'activité du neurone. De plus, le précurseur du peptide amyloïde, à l'origine d'une des lésions caractéristiques de la maladie, contrôle de manière précise ce métabolisme neuronal du cholestérol. Nous avons donc établi, pour la première fois, un lien entre le précurseur du peptide amyloïde (protéine impliquée dans la maladie d'Alzheimer), le cholestérol (facteur de risque de développer la maladie d'Alzheimer) et l'activité neuronale. Nous avons récemment observé qu'une stimulation du métabolisme neuronal du cholestérol permet d'améliorer l'activité neuronale et les déficits cognitifs observés chez des souris qui développent la maladie d'Alzheimer.

Dans les années à venir, nous souhaitons (1) étudier comment le métabolisme neuronal du cholestérol permet d'influencer de manière aussi spectaculaire l'activité des neurones, (2) étudier si une modification du métabolisme neuronal du cholestérol influence le développement de la maladie d'Alzheimer chez des souris qui développent les lésions caractéristiques de la maladie, et (3) étudier le métabolisme neuronal du cholestérol chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer, et tester si une stimulation de ce métabolisme permettrait d'améliorer l'état des patients.



## Onderzoeksgroep/Equipe de recherche 2014

**Prof. dr. Etienne Olivier, PhD & dr. Alexandre Zénon**

*Cyclotron Research Centre  
University of Liège  
University of Liège B30  
4000 Liège  
[http://www.cyclotron.ulg.ac.be/cms/j\\_6/accueil](http://www.cyclotron.ulg.ac.be/cms/j_6/accueil)*

### **Project:**

***Parkinson's disease revisited  
a new vision of basal ganglia functions in the context of the Parkinson's disease.***

Les Pr Etienne Olivier et le Dr Alexandre Zénon (Institut de Neurosciences, Université catholique de Louvain) s'intéressent à des aspects méconnus de la maladie de Parkinson, que sont la bradykinésie et les troubles de l'apprentissage. En effet, même si la maladie de Parkinson a fait l'objet de nombreuses recherches, il reste néanmoins beaucoup de zones d'ombre quant à l'origine, aux conséquences et au traitement de cette pathologie.

**Bradykinésie** : Le ralentissement des mouvements chez les patients parkinsoniens, connu sous le nom de bradykinésie, représente un des signes cardinaux bien connu de cette pathologie. Ce signe clinique a en outre contribué à la vision largement répandue que la maladie de Parkinson touche principalement, voire exclusivement, le système moteur. Plus récemment, une hypothèse a été avancée, suggérant que la bradykinésie résulterait non pas d'un déficit moteur à proprement parler, mais serait une conséquence indirecte d'une diminution de motivation, conduisant à un investissement moindre d'effort lors de la production des mouvements à réaliser. Pour étudier cette question en détail, nous enregistrons l'activité neurale au sein des ganglions de la base chez des patients ayant bénéficié d'un implant à des fins thérapeutiques, et ce pendant qu'ils réalisent des tâches de prise de décision permettant de contrôler le rapport entre l'effort et la récompense.

**Apprentissage moteur et maladie de Parkinson** : De nombreuses études et observations réalisées chez les patients atteints de la maladie de Parkinson ont contribué à définir le rôle des noyaux gris centraux, parfois de façon erronée. Parmi ces fonctions, on retrouve la mise en mémoire de comportements moteurs dits « habituels », hypothèse qui a été récemment remise en question. Il semblerait en effet que les noyaux gris centraux joueraient plutôt un rôle dans l'apprentissage de séquences motrices. Une piste que nous voudrions suivre est le fait que les noyaux gris centraux seraient impliqués dans un mécanisme précis qu'est le « chunking », un processus qui permet de « morceler » une séquence complexe en plusieurs sous-séquences de dimension plus réduite, comme lorsque nous mémorisons un numéro de téléphone.

Nous espérons que ces différentes études nous permettront de mieux appréhender cette pathologie et son traitement.



## Onderzoeksgroep/Equipe de recherche 2014

**Prof. dr. Wim Robberecht**

*Department of Neurology, University  
Hospital Gasthuisberg,  
Herestraat 49, 3000 Leuven  
[www.vrc-lab.be](http://www.vrc-lab.be)*

**Project:**

***The ephrin axon repellent system in amyotrophic lateral sclerosis.***

It is our goal to develop novel models for ALS, identify new targets for intervention, and translate these into validated options for drug development in ALS.

We intend to develop a line of research that includes the unbiased screening for targets in small animal models (zebrafish, drosophila, yeast), the elucidation of the pathogenic contribution of these targets, the exploration of their therapeutic potential, and the validation in patients.

We will particularly concentrate on the role of the ephrin system in the mechanism of disorders of the nervous system, the pathogenic role of RNA abnormalities in motor neuron degeneration and the use of nanobodies as a potential method to treat nervous system disorders.



## Onderzoeksgroep/Equipe de recherche 2014

**Prof. dr. Serge N. Schiffmann**

*Laboratoire de Neurophysiologie,  
ULB-Neuroscience Institute (UNI), Faculté de Médecine,  
ULB-CP 601 Route de Lennik, 808,  
1070 Bruxelles*

**Project:**

***Basal Ganglia's Functions and Disorders: from Specific Genes and Signalling Pathways to Neuronal Subpopulations.***

Les noyaux de la base forment un réseau de neurones sous-corticaux impliqués dans le contrôle et l'apprentissage des mouvements et dans les comportements motivationnels. Ce réseau de neurones est affecté dans des maladies neurodégénératives menant à des désordres des mouvements comme les maladies de Parkinson et de Huntington et est également la cible principale dans les assuétudes aux drogues et la schizophrénie. Les mécanismes moléculaires impliqués dans le développement de ces maladies restent largement méconnus, empêchant dès lors le déploiement de stratégies thérapeutiques adéquates. Diverses structures constituant ce réseau de neurones, tel le striatum, peuvent être subdivisés en différents secteurs contenant eux-mêmes des populations neuronales distinctes dont les rôles ainsi que ceux de leurs voies de signalisation spécifiques restent partiellement méconnus. Notre projet vise à identifier les caractéristiques fonctionnelles et rôles distincts de ces populations neuronales du striatum dans le contrôle moteur, les pathologies des mouvements, la mémoire procédurale, l'apprentissage instrumental et la dépendance aux drogues par le contrôle optogénétique sous-régional de populations spécifiques. Par ailleurs, par une approche de transgénèse conditionnelle permettant l'inactivation génétique, notre projet se propose également d'identifier les fonctions de gènes codant pour certains canaux ioniques ou récepteurs de facteurs de croissance, dont nous avons démontré préalablement par profil génétique, l'expression spécifique dans une population neuronale du striatum à savoir les neurones striatopallidaux.



## Onderzoeksgroep/Equipe de recherche 2014

### Dr. Fadel Tissir

*Institute of neuroscience – developmental Neurobiology group*  
*UCL – Avenue E. Mounier 73, Box B1.73.16*  
*1200 Bruxelles*  
*Fadel.Tissir@uclouvain.be*

#### **Project:**

***Shaping the nervous system: role of the planar cell polarity genes.***

Grâce au soutien financier de la Fondation Médicale Reine Elisabeth, notre laboratoire a identifié une famille de gènes impliqués dans le développement du système nerveux et a découvert une nouvelle voie de signalisation impliquée dans le guidage axonal et le câblage de cerveau. Pour les années à venir, nous souhaitons:

1. Identifier les partenaires de Celsr3 et explorer les interactions entre sa voie de signalisation les systèmes classiques de guidage axonal.
2. Etudier le rôle du gène Celsr1 dans les cellules souches avec un accent particulier sur les divisions cellulaires et leur impact sur fermeture du tube neural et la neurogenèse.
3. Comprendre comment Celsr1 spécifie la direction de migration des neurones le long de l'axe antéro-postérieur.
4. Etudier les changements du cytosquelette en aval de signaux Celsr1 et Celsr3.



## Onderzoeksgroep/Equipe de recherche 2014

**Prof. dr. Geert van Loo, PhD**

*Inflammation Research Center  
VIB/UGent  
Technologiepark 927  
9052 Gent-Zwijnaarde  
Belgium*

**Project:**

***Endoplasmic reticulum stress in autoimmune central nervous system inflammation and demyelination.***

Multiple sclerose (MS) is de meest voorkomende ontstekingsziekte van het centrale zenuwstelsel (CNS). De oorzaak en moleculair mechanisme dat aan de basis ligt van het ontstaan van MS is echter nog steeds onvolledig gekend. Wel wordt MS duidelijk erkend als een auto-immuunziekte die waarschijnlijk wordt uitgelokt door een combinatie van genetische en omgevingsfactoren waardoor T cellen 'self'-reactief worden en het eigen myeline gaan aanvallen, resulterend in een sterke ontstekingsreactie in het CNS. Alle therapieën die vandaag de dag worden gebruikt ter behandeling van MS zijn dan ook immunosuppressief, doch weinig specifiek. Om dit te verhelpen is een betere kennis vereist van de moleculaire mechanismen die aan de basis liggen van de ziekte waardoor meer specifieke therapieën kunnen worden ontwikkeld.

Eén van de mechanismen die hoogstwaarschijnlijk mee bepalend is in het ontstaan en de pathologie van MS is de zgn. 'endoplasmic reticulum (ER) stress' respons. Hoewel ER stress een natuurlijk proces is dat voorkomt in alle cellen en nodig is voor de normale weefselhomeostase, kan een chronische ER stress problematisch worden en aanleiding geven tot de ontwikkeling van ontstekingsziekten waaronder MS. Een diepgaande studie naar de specifieke rol van ER stress in de pathologie van MS is dan ook noodzakelijk en vormt het onderwerp van dit onderzoeksproject. Met dit onderzoek hopen we dan ook nieuwe inzichten te verwerven in de potentiële rol van ER stress in de verschillende CNS celtypes in de context van MS en daardoor een betere kennis betreffende de pathologie van deze ziekte te verwerven. Deze kennis is van essentieel belang om nieuwe en gerichte methoden te ontwikkelen om MS te behandelen en het succes van therapie te verhogen.



## Onderzoeksgroep/Equipe de recherche 2014

**Dr. Pierre Vanderhaeghen, MD, PhD & dr. Anja Hasche**

*Institute of Interdisciplinary Research (IRIBHM)  
Université Libre de Bruxelles ULB,  
Campus Erasme  
808, Route de Lennik  
B-1070*

### **Project:**

***How to make cortical neurons: mechanisms, evolution and diseases.***

Le cortex cérébral est la structure la plus complexe et essentielle de notre cerveau. Il est le siège des fonctions «supérieures» qui caractérisent notre espèce, comme le langage, la pensée abstraite,...

Les cellules nerveuses ou neurones qui le constituent sont les éléments essentiels de son bon fonctionnement, et la cible de nombreuses maladies neurologiques et psychiatriques (épilepsies, retards mentaux, autisme, Alzheimer). Il est donc essentiel d'étudier les neurones du cortex humain, son développement, et ses dysfonctionnements, mais comment? Comme le cortex cérébral a considérablement évolué dans notre espèce, il présente bon nombre de différences qui limitent l'intérêt des modèles animaux. D'autre part il est évidemment très difficile, sur le plan éthique et technique, d'étudier du cortex humain natif.

Grâce au soutien de la Fondation Médicale Reine Elisabeth, nous rapportons pour la première fois la genèse de **neurones corticaux humains à partir de cellules souches pluripotentes, et leur transplantation fonctionnelle chez la souris.**

Nous avons précédemment montré (Gaspard et al. nature 2008) comment générer des cellules de cortex cérébral à partir de cellules souches embryonnaires de souris, mais la question restait ouverte de l'applicabilité à l'espèce humaine, y compris à des cellules souches non-embryonnaires, de ces découvertes.

Ici nous avons utilisé des **cellules souches pluripotentes humaines**, soit issues d'embryons précoces, soit issues de **reprogrammation à partir de cellules de peau de donneurs sains**. Nous avons ensuite développé un système de culture de ces cellules, pour les **transformer efficacement en l'ensemble des cellules nerveuses (neurones) qui composent normalement le cortex cérébral**. Le système récapitule ainsi les grandes étapes du développement cérébral humain, permettant la production de cellules nerveuses corticales qui se révèlent fonctionnelles et essentiellement comparables à celles de cortex cérébral humain natif.

Dans un deuxième temps, nous avons testé le potentiel de ces neurones corticaux humains dans un organisme entier (in vivo), par transplantation dans le cerveau de souris nouveau-né. De façon remarquable, nous avons pu ainsi observer que **les neurones humains transplantés s'intègrent de façon efficace dans le cerveau de souris, et peuvent même se connecter avec celui-ci de façon fonctionnelle.**



Nous avons ainsi réalisé un modèle expérimental de cortex cérébral humain, à la fois in vitro et in vivo, outil novateur d'étude du cortex et de ses pathologies.

Ces avancées ont des implications importantes, à la fois fondamentales et appliquées. Sur le plan fondamental, ces recherches permettront de mieux comprendre les mécanismes à la base de l'évolution du cerveau humain, qui est essentiellement lié au développement du cortex. Sur le plan appliqué, ce modèle offre pour la première fois la possibilité de réaliser des expériences fonctionnelles sur des neurones corticaux humains porteurs de maladies (en particulier: épilepsie, autisme, Alzheimer), dans le contexte physiologique d'un cerveau de souris. Il permettra ainsi de mimer de la façon la plus fidèle possible une partie de la complexité de certaines pathologies neurologiques.

En outre, à beaucoup plus long terme, le succès des expériences de transplantation suggère des nouvelles voies d'approche de réparation du cerveau endommagé ou en dégénérescence.

Outre la Fondation Médicale Reine Elisabeth, ce travail a bénéficié du soutien du Fonds National de la Recherche Scientifique, de la Région Wallonne (WELBIO et Programme d'Excellence CIBLES), des Services Fédéraux belges de la Recherche (IUAP/SSTC), de la Fondation ULB, la Fondation Clerdent, la Fondation de Spoelberch, les programmes européens Marie Curie et EMBO.