



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

Wetenschappelijke prijzen
Prix scientifiques
2017

Prof. Julie Duqué & dr. Alexandre Zénon (UCL)
Prof. dr. Geert van Loo, PhD (UGent)
Prof. dr. Serge N. Schiffmann (ULB)

Prof. Pierre Vanderhaeghen, MD, PhD (ULB)
Prof. Fadel Tissir, PhD (UCL)



Prix scientifiques/Wetenschappelijke prijzen 2017

Solvay Prize

€ 25.000

Remise du/Overhandiging van de “Solvay Prize”

S.A.R. la Princesse Astrid/H.K.H. Prinses Astrid, le président/de voorzitter Hein Deprez & Denis Solvay, président du fonds Ernest Solvay

Lauréats/Laureaten:

Prof. Julie Duque & dr. Alexandre Zénon

Institute of Neuroscience

School of Medicine

University of Louvain

Avenue Mounier, 53

COSY- B1.53.04

B-1200 Brussels, Belgium

Tél.: +32 2 764 54 44

Fax: +32 2 764 54 65



Projet de recherche/Onderzoeksproject:

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

La maladie de Parkinson est liée à la dégénérescence d'une partie du cerveau qui produit la dopamine, un neuromédiateur très important pour le fonctionnement cérébral normal. Cette pathologie est restée longtemps considérée comme une maladie du contrôle moteur. Si ce versant reste toujours d'actualité dans la recherche et justifie l'analyse d'influences motrices inhibitrices présentes lors de la réalisation d'actions du quotidien sur base du modèle de la maladie de Parkinson, les déficits présents dans cette pathologie ne sont cependant pas uniquement moteurs ; en effet, ils pourraient avoir leur origine dans des troubles plus fondamentaux de la prise de décision. De plus, la dopamine n'est pas le seul neuromédiateur impliqué, puisqu'une autre molécule, la noradrénaline, est également affectée dans la maladie. Dans notre projet nous avons étudié en détail ces nouvelles perspectives sur la maladie de Parkinson.

Déficit de la prise de décision

La lenteur de mouvement dans la maladie de Parkinson pourrait être une conséquence indirecte d'un déficit de motivation implicite, c'est-à-dire de la capacité à allouer des efforts de façon appropriée en fonction des besoins. Pour étudier cette question, nous avons enregistré l'activité électrique des neurones dans les ganglions de la base des patients pendant qu'ils réalisaient des tâches de prise de décision basée sur l'effort et la récompense. Nous avons étudié plus particulièrement le noyau sous-thalamique, qui est souvent la structure que l'on cible lors de la stimulation cérébrale profonde, une méthode neurochirurgicale pour le traitement des symptômes de la maladie de Parkinson. Nous avons montré que cette région est impliquée dans le calcul du rapport coût bénéfique des actions. C'est-à-dire que la valeur d'une action (à quel point elle est utile pour moi), décomptée du coût de l'effort requis



par cette action (à quel point elle me demande de l'effort), est représentée dans l'activité électrique du noyau sous-thalamique¹. Dans une autre étude réalisée au moyen de manipulations du taux de dopamine chez le sujet sain, nous avons montré que ce neuromédiateur, qui est sévèrement déficitaire dans la maladie de Parkinson, a pour effet de déterminer le rapport entre la récompense associée à une action et l'effort investi pour l'obtenir. Lorsqu'on augmente la dopamine chez les sujets, ils acceptent plus facilement de produire des efforts lorsque ceux-ci conduisent à des récompenses élevées. Ces résultats cadrent bien avec l'idée que les troubles moteurs dans la maladie de Parkinson proviendraient d'une difficulté à allouer l'effort de façon optimale².

Inhibition motrice pendant la préparation d'une action

Le noyau sous-thalamique est par ailleurs connu pour son rôle majeur dans le contrôle inhibiteur des actions – un atout essentiel pour la réalisation de comportements orientés vers un but précis³. Dans un autre projet de recherche, nous appliquons la stimulation magnétique transcrânienne chez des patients porteurs d'un stimulateur cérébral profond afin de mieux comprendre le rôle du noyau-thalamique dans la genèse d'influences motrices inhibitrices spécifiques pendant la préparation d'actions.

Rôle de la noradrénaline

Finalement, outre la dopamine, la maladie de Parkinson affecte également d'autres neuromédiateurs. La noradrénaline en particulier, qui est importante pour le contrôle du niveau d'éveil, peut également être déficitaire dans la maladie. Nous avons montré le lien qui existe entre la dégénérescence du système noradrénergique dans la maladie de Parkinson et la fatigue que ressentent les patients. Ces symptômes de fatigue peuvent être très sévères et invalidants et sont mal pris en charge par le traitement courant. Ces résultats pourraient orienter le traitement vers le versant noradrénergique, pour mieux traiter les symptômes de fatigue dans la maladie de Parkinson.

Références :

1. Zénon A, Duclos Y, Carron R, Witjas T, Baunez C, Régis J, Azulay JP, Brown P, Eusebio A. The human subthalamic nucleus encodes the subjective value of reward and the cost of effort during decision-making. *Brain*. 2016; 139(Pt 6): 1830-43.
2. Zénon A, Devesse S, Olivier E. Dopamine Manipulation Affects Response Vigor Independently of Opportunity Cost. *J Neurosci*. 2016; 36(37): 9516-25.
3. Duque J, Greenhouse I, Labruna L, Ivry RB. Physiological Markers of Motor Inhibition during Human Behavior. *Trends Neurosci*. 2017; 40(4): 219-236.

Parkinson Disease is caused by the degeneration of a cerebral region involved in the production of dopamine, a very important neurotransmitter in the brain. For a long time, this pathology has been viewed as a pure motor disease. This characteristic remains interesting in research, justifying the study of motor inhibitory influences on actions of daily living based upon the model of Parkinson's disease; however, the deficits found in this pathology are not only motor, but could originate from a more fundamental dysfunction of decision making processes. Moreover, dopamine is not the only neurotransmitter to be affected by the disease since another molecule, noradrenaline, is also affected in Parkinson Disease. In our project, we have studied in detail these new perspectives on Parkinson Disease.

Decision making deficit

Slowness of movement in Parkinson Disease could be the indirect consequence of a deficit in implicit motivation, i.e. in the capacity to allocate effort as a function of the specific needs. In order to study this question, we recorded the electrical activity of the neurons in the basal ganglia of patients while they were performing reward- and effort-based decision making tasks. We studied more particularly the subthalamic nucleus, which is often targeted for deep brain stimulation (DBS), a neurosurgical method for treating Parkinson Disease symptoms. We showed that this region is



involved in the computation of the cost-benefit ratio of actions. This means that the value of an action (how useful it is to me), discounted of the cost of the effort required by this action (how effortful it is to me), is represented in the electrical activity of the subthalamic nucleus¹. In another study performed by means of manipulations of the level of dopamine in healthy subjects, we showed that this neurotransmitter, which is severely disrupted in Parkinson Disease, determines the ratio between the value of the reward associated with an action and the effort invested in order to obtain it. When dopamine is increased in these subjects, they tend to accept more easily to exert efforts when these lead to valuable rewards. These results fit well with the idea that motor deficits in Parkinson Disease would arise from a difficulty in allocating effort in an optimal way².

Motor inhibition during action preparation

Furthermore, the subthalamic nucleus is also known to play a major role in the inhibitory control of actions - which is an essential feature of goal-oriented behaviours³. In another ongoing project using transcranial magnetic stimulation in DBS-treated patients, we intend to better understand the role of this structure in the generation of specific motor inhibitory processes during action preparation.

The role of noradrenaline

Finally, besides dopamine, Parkinson Disease affects also other neurotransmitters. In particular, noradrenaline which is important for the control of arousal and wakefulness, can also be disrupted in the disease. We have shown the link that exists between the degeneration of the noradrenergic system in Parkinson Disease and the fatigue that these patients suffer from. The fatigue symptoms can be very severe and disabling and are poorly controlled by common treatment. Our findings could orient the treatment towards the noradrenergic side, in order to cure better the fatigue symptoms in Parkinson Disease.

References:

1. Zénon A, Duclos Y, Carron R, Witjas T, Baunez C, Régis J, Azulay JP, Brown P, Eusebio A. The human subthalamic nucleus encodes the subjective value of reward and the cost of effort during decision-making. *Brain*. 2016; 139(Pt 6): 1830-43.
2. Zénon A, Devesse S, Olivier E. Dopamine Manipulation Affects Response Vigor Independently of Opportunity Cost. *J Neurosci*. 2016; 36(37): 9516-25.
3. Duque J, Greenhouse I, Labruna L, Ivry RB. Physiological Markers of Motor Inhibition during Human Behavior. *Trends Neurosci*. 2017; 40(4):219-236.



Prix scientifiques/Wetenschappelijke prijzen 2017

Prix/Prijs CBC Banque

€ 15.000

Remise du/Overhandiging van de “Prix CBC Banque”

S.A.R. la Princesse Astrid/H.K.H. Prinses Astrid, le président/de voorzitter Hein Deprez & Jean-Pierre Jansen, administrateur délégué – CBC Banque

Laureaat/Lauréat:

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



Projet de recherche/Onderzoeksproject:

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

Multiple sclerosis (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 wensten 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.

Multiple sclerosis (MS) is the most common chronic inflammatory disease of the central nervous system (CNS). The cause of degeneration in MS remains largely enigmatic, but is generally considered to be the result of an autoimmune inflammatory reaction triggered by a combination of genetic and environmental factors inducing auto-



reactive myelin-specific lymphocytes that home to the CNS where they initiate a vicious cycle of inflammation and tissue damage. Hence, all therapies currently used to treat the disease are immunosuppressive but have many side effects. A better comprehension of the molecular mechanisms behind MS are necessary in order to develop more specific therapies.

Endoplasmic reticulum (ER) stress is likely to be a major pathway in the pathogenesis of MS. ER stress occurs upon the accumulation of unfolded or misfolded proteins in the ER initiating the unfolded protein response (UPR). ER stress is part of normal cellular physiology, but can, however, become problematic in conditions of chronic, non-resolved stress, giving rise to inflammation and inflammatory pathology. Aim of our research was to better understand the role of ER stress and UPR signaling in the different neuronal cell types in the pathology of MS, in order to contribute to a better understanding of the molecular mechanisms that drive the pathology.



Prix scientifiques/Wetenschappelijke prijzen 2017

Prix/Prijs Janine et Jacques Delruelle

€ 12.500

Remise du/Overhandiging van de “Prix Janine et Jacques Delruelle”

S.A.R. la Princesse Astrid/H.K.H. Prinses Astrid, le président/de voorzitter Hein Deprez & le Baron et la Baronne Delruelle

Laureaat/Lauréat:

Prof. dr. Serge N. Schiffmann

Laboratory of Neurophysiology

ULB Neuroscience Institute (UNI)

Université Libre de Bruxelles, ULB

808 route de Lennik, CP601

B-1070 Brussels

Tél.: +32 2 555 42 30 - +32 2 555 64 07

Fax: +32 2 555 41 20

sschiffm@ulb.ac.be

neurophy.ulb.ac.be/



Projet de recherche/Onderzoeksproject:

Basal ganglia's functions and disorders: from specific genes and signalling pathways to neuronal sub-populations.

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 les différentes populations neuronales du striatum à savoir les neurones striatopallidaux et les neurones striatonigraux.



The basal ganglia system forms a network of subcortical neurons involved in the motor control and motor learning and in motivational behaviors. This neuronal network is affected in neurodegenerative diseases leading to movement disorders such as Parkinson's and Huntington's diseases and is also the main target in drug addiction and schizophrenia.

The molecular mechanisms involved in the pathogenesis of these diseases remain largely unknown, preventing the development of adequate therapeutic strategies. Various structures constituting this neuronal network, such as the striatum, can be subdivided into different sectors containing themselves distinct neuronal populations whose roles as well as those of their specific signaling pathways remain partially unknown.

Our project aims were to identify the functional characteristics and distinct roles of these neuronal populations of the striatum in motor control, movement disorders, procedural memory, instrumental learning and drug dependence by subregional optogenetic control of specific neuronal populations.

Moreover, by a conditional transgenesis approach allowing genetic inactivation, our project also aims to identify the functions of genes coding for certain ion channels or growth factors receptors, whose the specific expression in the different neuronal populations of the striatum, namely striatopallidal neurons and striatonigral neurons, has been previously demonstrated by genetic profiling.



Prix scientifiques/Wetenschappelijke prijzen 2017

UCB Award

€ 100.000

Remise du/Overhandiging van de “UCB Award”

S.A.R. la Princesse Astrid/H.K.H. Prinses Astrid, le président/de voorzitter Hein Deprez & monsieur dr. Henrik Klitgaard

Laureaten/Lauréats:

**Prof. Pierre Vanderhaeghen,
MD, PhD**

*Institute of Interdisciplinary Research
(IRIBHN)*

*ULB, Campus Erasme
808, Route de Lennik
B-1070 Brussels*



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*



Projet de recherche/Onderzoeksproject:

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

Notre laboratoire étudie les mécanismes du développement du cortex cérébral, la structure la plus complexe et l'une des plus importantes du cerveau humain.

Notre équipe a précédemment découvert une voie de neurogenèse corticale au moyen de cellules souches pluripotentes murines ou humaines. Grâce au soutien de la Fondation Médicale Reine Elisabeth, nous allons poursuivre ces recherches selon trois axes principaux.

- D'une part nous allons utiliser notre système de 'corticogenèse' in vitro afin d'identifier de nouveaux gènes impliqués dans la génération et la différenciation des neurones du cortex.
- D'autre part nous utiliserons un modèle de développement cortical humain afin d'identifier des gènes spécifiquement impliqués dans le développement cérébral humain, et qui pourraient expliquer les mécanismes de l'évolution du cerveau dans notre espèce.
- Enfin, nous utiliserons les nouvelles technologies de cellules souches pluripotentes induites afin d'étudier les mécanismes physiopathologiques de plusieurs maladies neurodéveloppementales humaines, responsables de malformation cérébrales, de retards mentaux, ou de syndromes autistiques.

Projet de recherche/Onderzoeksproject:

***Shaping the nervous system: Role of the planar cell
polarity genes***

La polarité planaire (PCP) est une caractéristique essentielle du règne animal. La PCP est complémentaire à la polarité apico-basale intrinsèque aux cellules individuelles et se réfère à la coordination globale du comportement cellulaire dans le plan d'un tissu. Confinée pendant longtemps aux études chez les invertébrés en particulier les insectes, la PCP s'est révélée au cours de la dernière décennie comme une voie importante pour la morphogenèse chez les vertébrés, où elle gouverne divers processus développementaux, et où son dysfonctionnement a été associé à différentes malformations congénitales. Le groupe de Fadel Tissir étudie le rôle de la voie de signalisation PCP dans le système nerveux. Ce groupe a découvert de nouveaux membres de cette voie, exploré le profil d'expression des gènes de la PCP, et a effectué des études fonctionnelles en utilisant la souris comme modèle expérimental. Ces études ont mis en évidence des rôles importants de la PCP dans la fermeture du tube neural, la migration neuronale, le câblage du système nerveux ou encore la polarité des cellules épendymaires.



Laureaat/Lauréat:

Prof. Pierre Vanderhaeghen, MD, PhD

Institute of Interdisciplinary Research (IRIBHN)

ULB, Campus Erasme

808, Route de Lennik

B-1070 Brussels

Tél.: +32 2 555 41 86

Fax: +32 2 555 46 55

pvdhaegh@ulb.ac.be



Projet de recherche/Onderzoeksproject:

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

Les mécanismes qui contrôlent le développement du cerveau humain restent un mystère fascinant des neurosciences, avec des implications importantes pour la compréhension et le traitement de nombreuses maladies neurologiques et psychiatriques.

Grâce au soutien de la Fondation médicale Reine Elisabeth, nous avons poursuivi un programme de recherche multidisciplinaire combinant la neurobiologie du développement et la technologie des cellules souches pluripotentes, axé sur les mécanismes de la neurogenèse, et leur application à la conception de modèles innovants et de traitements potentiels des maladies du cerveau humain. Ceci a mené à plusieurs découvertes importantes au cours du dernier programme.

Nous avons précédemment identifié un facteur clé, appelé BCL6, qui régule l'expression d'autres gènes et ainsi contrôle la génération de plusieurs types de neurones dans le cerveau, y compris le cortex cérébral et le cervelet (*Tiberi et al. Nature Neurosci. 2012*).

De manière frappante, nous avons maintenant découvert que le même facteur était non seulement nécessaire pour le développement cérébral normal du cerveau, mais en outre pouvait également bloquer la croissance de certaines tumeurs cérébrales chez la souris et dans les cellules tumorales de cerveau humain en culture (*Tiberi et al. Cancer Cell 2014*). Ces recherches de base, axées initialement sur le développement normal du cerveau, ont ainsi des implications importantes pour la compréhension, le diagnostic et le traitement des cancers, en particulier pour le médulloblastome, la tumeur cérébrale la plus fréquente chez l'enfant.

Nous avons précédemment découvert comment générer dans le laboratoire des neurones corticaux à partir de cellules souches embryonnaires de souris ou humaines, qui peuvent être transplantés avec succès dans le cerveau néonatal de souris (*Gaspard et al. Nature 2008, Espuny-Camacho et al. Neuron 2013*).

Nous avons maintenant testé le potentiel thérapeutique des neurones corticaux générés au laboratoire à partir de cellules souches, qui ont ensuite été transplantés dans le cerveau de souris adultes qui ont subi des lésions cérébrales entraînant une perte neuronale massive dans le cortex. Nous avons constaté que les neurones transplantés pouvaient non seulement s'intégrer dans le cerveau endommagé mais surtout qu'ils pouvaient se connecter de manière apparemment physiologique avec les circuits du cerveau hôte (*Michelsen et al. Neuron 2015*). Cette approche est encore expérimentale (jusqu'ici seulement réalisée dans des souris de laboratoire), et beaucoup de recherches sont encore nécessaires avant de considérer toute application clinique chez l'homme. Néanmoins, le succès de ces expériences, combinant l'ingénierie cellulaire à la transplantation, ouvre des voies nouvelles pour tenter réparer le cerveau suite à des dommages, comme un accident vasculaire cérébral ou un traumatisme. La capacité de transplanter des neurones humains dans le cerveau de la souris offre également des opportunités uniques pour



étudier les maladies cérébrales in vivo, dans un contexte neuronal humain. Plus récemment, en étroite collaboration avec le laboratoire du Pr. Bart De Strooper (KULeuven), nous avons appliqué notre système de cerveau chimérique humain-souris à l'étude de la maladie d'Alzheimer. Ceci a permis de révéler que, par rapport aux neurones de souris, les neurones humains étaient beaucoup plus sensibles à la pathologie de la plaque amyloïde (*Espuny-Camacho et al. Neuron 2017*). Ce nouveau modèle pourrait permettre une meilleure compréhension des étapes précoces de la dégénérescence neuronale humaine, ce qui est essentiel pour la conception rationnelle de thérapies efficaces pour cette maladie à ce jour encore incurable.

The mechanisms that control the development of the human brain remain a fascinating mystery in neurobiology, with important implications for the understanding and treatment of many neurological and psychiatric diseases.

Thanks to the Queen Elizabeth Medical Foundation we have followed a multidisciplinary research programme combining developmental neurobiology and pluripotent stem cell technology, centered on the mechanisms of neurogenesis, and their application to the design of innovative models and potential treatments of human brain diseases. This has led to the following important discoveries over the last programme:

We previously identified a key factor that regulates the expression of other genes, called BCL6, that controls the generation of several types of neurons in the brain, including the cerebral cortex and cerebellum (*Tiberi et al. Nature Neurosci. 2012*).

Now we have found that the same factor was not only required for normal brain development, but can also block the growth of some brain tumours in mice and in human brain tumor cells in culture (*Tiberi et al. Cancer Cell 2014*). These basic research findings, focusing initially on the normal development of the brain, have important implications for the understanding, diagnosis and treatment of cancers, in particular for medulloblastoma, the most frequent brain tumour in children.

We previously discovered how to generate in the laboratory cortical neurons from mouse or human embryonic stem cells, which can be successfully transplanted in the mouse neonatal brain (*Gaspard et al. Nature 2008, Espuny-Camacho Neuron 2013*).

Now we have tested the therapeutic potential of cortical neurons generated in the laboratory, which were then transplanted into the brains of adult mice who had undergone brain damage resulting in massive neuronal loss in the visual cortex. We found that the transplanted neurons integrated effectively into the brain after injury, and most importantly that they could connect with the host brain (*Michelsen Neuron 2015*). This approach is still experimental (so far only performed in laboratory mice), and much research is needed before considering any clinical application in humans. Nevertheless, the success of these experiments combining cell engineering to generate nerve cells in a controlled and unlimited fashion, together with transplantation into damaged brain, opens unforeseen avenues to repair the brain following damage, such as stroke or trauma. The ability to transplant human neurons in the mouse brain also offers unique opportunities to study brain diseases in vivo, in a human neuron context. Most recently, in close collaboration with the lab of Bart De Strooper (KULeuven) we have applied our system of human-mouse chimeric brain to the study of Alzheimer's disease. This revealed that, compared to mouse neurons, human neurons were much more sensitive to amyloid plaque pathology (*Espuny-Camacho et al. Neuron 2017*). This novel model may allow a better characterization of the early steps of human neuronal degeneration, which is key for the rational design of effective therapies.



Laureaat/Lauréat:

Prof. Fadel Tissir, PhD

Maître de recherches FNRS

Institute of Neuroscience, Developmental Neurobiology group

Université Catholique de Louvain

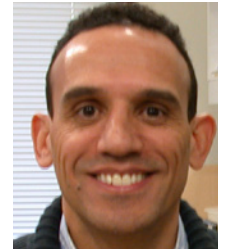
Avenue E. Mounier 73, Box B1.73.16

B1200 Brussels, Belgium

Tél. +32 2 764 73 84

Fax: +32 2 764 74 85

Fadel.Tissir@uclouvain.be



Projet de recherche/Onderzoeksproject:

Shaping the nervous system: Role of the planar cell polarity genes

La polarité planaire (PCP) est une caractéristique essentielle du règne animal. La PCP est complémentaire à la polarité apico-basale intrinsèque aux cellules individuelles et se réfère à la coordination globale du comportement cellulaire dans le plan d'un tissu. Confinée pendant longtemps aux études chez les invertébrés en particulier les insectes, la PCP s'est révélée au cours de la dernière décennie comme une voie importante pour la morphogenèse chez les vertébrés, où elle gouverne divers processus développementaux, et où son dysfonctionnement a été associé à différentes malformations congénitales. Le groupe de Fadel Tissir étudie le rôle de la voie de signalisation PCP dans le système nerveux. Ce groupe a découvert de nouveaux membres de cette voie, exploré le profil d'expression des gènes de la PCP, et a effectué des études fonctionnelles en utilisant la souris comme modèle expérimental. Ces études ont mis en évidence des rôles importants de la PCP dans la fermeture du tube neural, la migration neuronale, le câblage du système nerveux ou encore la polarité des cellules épendymaires.

Au cours des 3 dernières années, le groupe a identifié de nouvelles fonctions, en particulier dans la neurogenèse au niveau du cortex cérébral. Les neurones corticaux dérivent des cellules de la glie radiaire, appelées progéniteurs apicaux. Ces progéniteurs prolifèrent dans les zones germinales au contact des ventricules latéraux essentiellement par divisions symétriques. Au début de la neurogenèse, certains progéniteurs apicaux se divisent de manière asymétrique et génèrent des neurones soit directement, soit à travers la génération de progéniteurs intermédiaires qui ont une capacité limitée d'auto-renouvellement, et qui donnent naissance aux neurones excitateurs du cortex cérébral. Le groupe de FT a constaté qu'au début de la neurogenèse, la protéine PCP/Celsr1 se relocalise dans le compartiment basal des progéniteurs apicaux où elle joue un rôle déterminant dans le type de division et affecte la capacité de ces progéniteurs à générer des neurones. La perte de fonction de Celsr1 entraîne une simplification du compartiment basal des progéniteurs, modifie l'activité transcriptionnelle dépendante de l'acide rétinoïque et favorise l'auto-renouvellement des progéniteurs au détriment de la production des neurones. En conséquence, les souris mutantes pour Celsr1 présentent une microcéphalie et des anomalies comportementales qui rappellent celles observées dans les troubles du spectre autistique.

Planar Cell Polarity (PCP) is an essential feature of animal kingdom. PCP is complementary to the intrinsic polarization of single cells and refers to the global coordination of cell behavior in the plane of a tissue. Most evident in cell sheets and confined to studies in flies for years, PCP has emerged during the last decade as an important pathway in vertebrates, where it regulates various developmental processes and where its dysfunction was associated with multiple congenital disorders. The group of Fadel Tissir studies the role of PCP in the nervous system. This group discovered novel members of PCP signaling, explored the expression patterns of PCP genes, and performed functional



studies using the mouse as model. Their studies uncover key roles for PCP in neural tube closure, neuronal migration, axon guidance, and ependymal cell polarity.

During the last 3 years, the group identified a novel function for the PCP gene *Celsr1* in neurogenesis. During corticogenesis, apical progenitor cells undergo symmetric divisions to increase the pool of progenitors. At the onset of neurogenesis, some divisions become asymmetric and generate, in addition to apical progenitors, either neurons or intermediate progenitors which have a limited self-renewal capacity and give rise to excitatory neurons fate. The group of FT found that at the onset of neurogenesis, *Celsr1* re-localizes to the endfeet of apical progenitors and plays important roles in their fate determination. Loss-of-function of *Celsr1* results in a decreased number of basal endfeet, modifies retinoic acid-dependent transcriptional activity, and biases apical progenitor commitment towards self-renewal at the expense of neuron production. The mutant cortex has a reduced number of upper layer cortical neurons, and *Celsr1* mutant mice exhibit microcephaly and behavioral abnormalities reminiscent of those observed in the autism spectrum disorder.