



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

Wetenschappelijke prijzen
Prix scientifiques
2019

Prof. dr. Ir. Simon De Meyer, PhD (KU Leuven-KULAK)
Prof. Thomas Voets (KU Leuven)
Prof. dr. Veerle Baekelandt, PhD (KU Leuven)
Prof. dr. Luc Leybaert, MD. PhD (UGent)

Conferentie/Conférence
par/door prof. Richard Frackowiak

Professeur titulaire - Blue Brain and Human Brain Projects
École Polytechnique Fédérale de Lausanne, Suisse



Prix scientifiques/Wetenschappelijke prijzen 2019

Ernest Solvay prize
€ 25.000



Remise du/Uitreiking van de Ernest Solvay prize

S.A.R. la Princesse Astrid/H.K.H. Prinses Astrid, Monsieur/de Heer Jean-François Misonne & Monsieur/de Heer Hein Deprez

Lauréat/Laureaat:

Equipe de recherche/Onderzoeksploeg

Prof. dr. Ir. Simon De Meyer, PhD (KU Leuven-KULAK)

Laboratory for Thrombosis Research

IRF Life Sciences Department of Cardiovascular Sciences

KU Leuven Kulak

E. Sabbelaan 53

8500 Kortrijk

Belgium

Tel.: +32 56 24 62 32

Fax: +32 56 24 69 97

E-mail: simon.demeyer@kuleuven-kortrijk.be

www.kuleuven-kulak.be/irf/thrombosis



Professor De Meyer obtained his PhD in Biochemistry at KU Leuven (Belgium), after which he took a post-doctoral research position at Harvard University (Boston, US) for 2.5 years. Since 2012, he is associate professor at KU Leuven Campus Kulak Kortrijk where his research focuses on the thrombo-inflammatory aspects of thrombosis, with a strong focus on ischemic stroke. Prof. De Meyer authored more than 80 international peer-reviewed publications and is recipient of several scientific awards, including the Belgian Galenus Prize for Fundamental Pharmacology and the Baron Marc Verstraete Prize.

Professor De Meyer behaalde zijn doctoraat aan de KU Leuven en was daarna gedurende 2,5 jaar verbonden aan de universiteit van Harvard (Boston, USA) als postdoctorale onderzoeker. In 2012 werd hij professor aan KU Leuven Campus Kulak Kortrijk, waar zijn onderzoek zich vooral focust op de trombo-inflammatoire aspecten van ischemische beroerte. Prof. De Meyer is co-auteur van meer dan 80 internationale publicaties en mocht reeds verschillende wetenschappelijke prijzen in ontvangst nemen, waaronder de Belgische Galenus Prijs voor Fundamentele Farmacologie en de Baron Marc Verstraete Prijs.



Projet de recherche/Onderzoeksproject:

Neutrophil extracellular traps: novel targets for neuroprotection in stroke

What is ischemic stroke?

Stroke is one of the leading causes of death and disability worldwide. Ischemic stroke is caused by a blood clot that blocks one or multiple arteries that provide blood to the brain. The sudden loss of blood circulation results in a local deficit of oxygen and nutrients, which leads to progressive brain cell damage and corresponding loss of neurologic function.

Dissolving the blood clot

The main goal of acute treatment is to rapidly remove the blood clot in order to reestablish blood flow in the affected brain tissue. The clinical burden of ischemic stroke is in strong contrast with the limited treatment options. To date, only one pharmacological intervention is currently available to dissolve the blood clot: tissue plasminogen activator (tPA), which promotes the degradation of fibrin in a blood clot. tPA treatment is, however, only possible in less than 15% of all ischemic stroke patients because of the limited treatment window of 4.5 hours after onset of stroke symptoms. Later administration is not possible due to the risk of cerebral bleeding. Furthermore, tPA only leads to efficient recanalization of the blood vessel in less than half of the patients who receive the drug. Factors that contribute to this so-called 'tPA resistance' are not well understood. Additionally, despite the fact that timely recanalization of the occluded cerebral artery is fundamental for good patient outcome, restoration of blood flow in the affected brain area also sometimes exacerbates brain injury. The exact mechanisms of this «reperfusion injury» remain largely unknown but recent insights suggest a thrombo-inflammatory pathology, including both thrombotic and inflammatory pathways.

Queen Elisabeth Medical Foundation supports research on NETs in stroke

Neutrophil extracellular traps or «NETs» are networks of nuclear DNA that are expelled from a subset of white blood cells, called neutrophils. These NETs form a novel link between thrombosis and inflammation and their recent discovery has led to a paradigm shift in various fields. With support of GSKE, we investigate the involvement of NETs in ischemic stroke. Hypothesizing that some possible explanations of current tPA resistance should be found within the structure and composition of the clots, we collected and carefully analyzed clots that were retrieved from ischemic stroke patients. One of our main findings was that neutrophils and their NETs are important constituents of all clots that cause stroke. These findings suggest that these extensive DNA networks possibly contribute to the stability of the clot and thus could become a novel therapeutic target. Using DNase, a DNA-cleaving molecule, we confirmed this concept. Our results showed that a combination of DNase and tPA is indeed more efficient than tPA alone to dissolve the blood clots that were retrieved from stroke patients.

New perspectives for improved stroke treatment

Rapid removal of the occluding blood clot is key for good neurological outcome of stroke patients. Good understanding of the blood clots that cause stroke will be important to develop better recanalization strategies. Degrading NETs with DNase offers a novel strategy to dissolve blood clots, in addition to degradation of fibrin with tPA. Future research will focus on the safety of using DNase in combination with tPA in order to extend the therapeutic time window of tPA and to overcome tPA resistance. Furthermore, current research is also focusing on targeting NETs to reduce reperfusion injury after recanalization of the occluded blood vessel.



NETs: een nieuw doelwit in de behandeling van beroerte

Wat is ischemische beroerte?

Beroerte is wereldwijd een van de hoofdoorzaken van dood en lichamelijke beperkingen. Ischemische beroerte wordt veroorzaakt door een bloedklonter die een bloedvat naar de hersenen verstopt. Door de verminderde bloedtoevoer en het resulterende gebrek aan zuurstof en nutriënten ontstaat er progressieve hersenschade, wat gepaard gaat met verlies van neurologische en motorische functies.

Bloedklonter oplossen

Bij de acute behandeling van een beroertepatiënt is het belangrijk om de bloedklonter zo snel mogelijk te verwijderen om de bloedtoevoer naar de hersenen te herstellen. De huidige therapeutische opties staan echter in schril contrast met de medische relevantie van ischemische beroerte. Momenteel is er slechts één farmacologische interventie beschikbaar om de bloedklonter op te lossen, namelijk het toedienen van «tissue plasminogen activator» (tPA), een molecule dat de afbraak van fibrine in de bloedklonter stimuleert. Behandeling met tPA is echter maar mogelijk bij slechts minder dan 15% van alle ischemische beroertes. tPA moet immers toegediend worden tijdens de eerste 4,5 uur na het optreden van de eerste symptomen omdat het risico voor bloedingen te groot wordt bij latere behandeling. Bovendien resulteert behandeling met tPA maar in minder dan de helft van de patiënten tot het effectief oplossen van de bloedklonter. De oorzaken van deze zogenoemde 'tPA-resistentie' zijn niet goed gekend. Ook na het verwijderen van de bloedklonter is er nog kans op bijkomende hersenschade door het plotse herstel van de bloedtoevoer in het verzwakte hersenweefsel. De exacte oorzaken van deze «reperfusieschade» zijn niet goed gekend, maar recente inzichten duiden op «trombo-inflammatoire» processen, waarbij zowel trombose als inflammatie samenkomen.

Geneeskundige Stichting Koningin Elisabeth steunt onderzoek naar NETs in beroerte

NETs («neutrophil extracellular traps») zijn netwerken van extracellulair DNA die afkomstig zijn van een bepaald type witte bloedcellen, de neutrofielen. Deze NETs vormen een nieuwe link tussen trombose en inflammatie en hun recente ontdekking zorgden voor een revolutie in verschillende disciplines. Mede dankzij de steun van GSKE, onderzoeken we of NETs ook bij beroerte een belangrijke rol spelen. Vertrekkende vanuit de hypothese dat sommige verklaringen voor de huidige tPA-resistentie gezocht moet worden bij de bloedklonter zelf, voerden we een grondige studie uit op de bloedklonters afkomstig van beroertepatiënten. Een van onze hoofdbevindingen was dat neutrofielen en hun NETs een belangrijke structurele component vormen van alle bloedklonters die beroerte veroorzaken. Deze resultaten suggereren dat dergelijke DNA structuren kunnen bijdragen aan de stabiliteit van de bloedklonter en dus een nieuw therapeutisch doelwit kunnen vormen. Dit idee werd bevestigd door gebruik te maken van DNase, een DNA-knippend molecule. Ons onderzoek toonde aan dat een combinatie van DNase en tPA inderdaad beduidend efficiënter was in het oplossen van de bloedklonters verwijderd uit beroertepatiënten dan tPA alleen.

Nieuwe perspectieven voor beroertebehandeling

Snelle verwijdering van de bloedklonter is cruciaal voor een goede neurologische uitkomst bij beroertepatiënten. Een betere kennis van de samenstelling van de bloedklonters die beroerte veroorzaken is ongetwijfeld noodzakelijk voor de ontwikkeling van betere strategieën om de klonters op te lossen. Afbraak van NETs door DNase biedt zo een nieuwe mogelijkheid, naast de afbraak van fibrine door tPA. Huidig onderzoek spitst zich toe op de mogelijke reductie van het bloedingsrisico wanneer DNase gecombineerd wordt met tPA om zo het beperkte therapeutisch tijdsvenster van tPA te vergroten en om tegemoet te komen aan tPA-resistentie. Verder onderzoek focust zich ook op de rol van NETs in reperfusieschade zodoende ook deze verder te beperken na het openen van het verstopte bloedvat.



Prix scientifiques/Wetenschappelijke prijzen 2019

Prix Fonds Elisabeth Vreven prijs

€ 15.000

Remise du prix/Overhandiging van de Fonds Elisabeth Vreven prijs

S.A.R. la Princesse Astrid/H.K.H. Prinses Astrid, Monsieur/de Heer Fernand de Donnea & Monsieur/de Heer Hein Deprez

Lauréat/Laureaat:

Equipe de recherche/Onderzoeksploeg

Prof. Thomas Voets (KU Leuven)

Laboratory of Ion Channel Research

VIB-KU Leuven Center for Brain & Disease Research

KU Leuven, Department of Cellular and Molecular Medicine

Herestraat 49 bus 802

3000 Leuven

Belgium

Tel.: +32 16 33 02 17

E-mail: Thomas.voets@kuleuven.vib.be



Thomas Voets graduated as chemical engineer in 1993, obtained a postgraduate degree in cellular biology in 1994, and a PhD in Biomedical Sciences in 1998 under guidance of Prof. Bernd Nilius, all at the University of Leuven. From 1998 to 2001, he performed postdoctoral research at the Max-Planck Institute for Biophysical Chemistry in Göttingen (Germany), in the laboratory of prof. Erwin Neher. In 2002, he was appointed assistant professor at the University of Leuven, Faculty of Medicine, where he teaches Cell Biology, Cell Physiology and Biophysics to (bio) medical students. Since 2010, he is full professor and chairman of the Laboratory of Ion Channel Research within the Department of Cellular and Molecular Medicine at the University of Leuven. Since 2017, he combines this professorship with a group leader position within the VIB-KU Leuven Center for Brain and Disease Research.

Thomas Voets published more than 200 papers in international biomedical research journals. His recent research focuses on Transient Receptor Potential (TRP) ion channels, molecular gateways for ions in the membranes that surround the cells in our body. The opening and closing of these TRP channels initiates calcium signals and electrical impulses that underlie key processes in various cells and tissues, including the central and peripheral nervous system, the heart, the musculoskeletal system and kidneys. Dysregulation of TRP channel function is the cause of a various severe inherited and acquired human diseases. The central aim of the research team of Thomas Voets is to provide better insight in the etiology of TRP-related diseases and to use this knowledge to develop novel therapeutic strategies for patients. In particular, recent research by his team revealed the fundamental roles of TRP channels in acute and chronic pain, and form the basis of translational research aimed at developing novel TRP channel-based analgesic drugs.

Thomas.Voets@kuleuven.vib.be

<https://gbiomed.kuleuven.be/LICR>

@licr_leuven



Projet de recherche/Onderzoeksproject:

Unraveling the role of TRPM3 in neuropathic and inflammatory pain.

Recent estimates indicate that about 1 million Belgians suffer from moderate-to-severe chronic pain. Chronic back pain, migraine, diabetic neuropathy, osteoarthritis, cancer pain and chemotherapy-induced neuropathic pain are just a few examples of common conditions associated with persistent pain, which in many cases is very difficult to treat. Indeed, about 50 % of the chronic pain sufferers report inadequate pain control. Over-the-counter analgesics such as paracetamol or nonsteroidal anti-inflammatory drugs often show limited efficacy in the treatment of severe chronic pain. Alternatives such as the gabapentionoids, which act by blocking $\alpha 2\delta$ subunit-containing voltage-dependent calcium channels, or the tricyclic antidepressants such as amitriptyline have good analgesic activity in only a minority of treated patients, and can have significant effects on the central nervous activity. Opioids such as morphine, hydrocodone or fentanyl are increasingly used as potent analgesic drugs to treat moderate to severe pain, but these cause tolerance and addiction and can have severe adverse effects including the risk of overdose. Of note, a dramatic increase in the use of prescription and non-prescription opioids has been observed in the last two decades, referred to as the “opioid epidemic”, resulting in an alarming rise in the number of fatalities from prescription opioids and heroin. Therefore, there is a large unmet need for newer and safer treatments for pain, which requires identification of potential druggable targets in the pain pathway.

Recently, our research group has identified TRPM3, a member of the transient receptor potential family of cation channels, as a key player in the pain pathway and a potential novel target for pain treatment. We found that TRPM3 is highly expressed in sensory neurons, in particular in the small-diameter pain-signaling (nociceptor) neurons, and demonstrated that direct activation of TRPM3 in sensory nerve endings in the skin causes acute pain and neurogenic inflammation. In addition, we found that genetic ablation (using knockout mice) or pharmacological inhibition (using specific antagonists) of TRPM3 function leads to significant analgesia in various animal models of persistent pain, without obvious side-effects. In particular, we found that pharmacological inhibition of TRPM3 causes a strong reduction of the hypersensitivity (hyperalgesia and allodynia) of inflamed/injured tissue to thermal and mechanical stimuli. However, the mechanisms whereby TRPM3 contributes to acute and chronic pain remained poorly understood.

With the support of the Queen Elisabeth Medical Foundation for Neurosciences, we have established the role of TRPM3 in sensing acute heat. In particular, we found that TRPM3 together with two other TRP channels (TRPV1 and TRPA1) forms a trio of heat sensors that mediate acute noxious heat sensing. The three channels exhibit functional redundancy, but when all three channels are eliminated the acute heat responses essential to avoid burn injury are abolished. In addition, we obtained novel insights into the altered expression and regulation of TRPM3 in various models of inflammatory and neuropathic pain, and found that TRPM3 antagonists show analgesic efficacy in disease-relevant animal assays of ongoing pain and hypersensitivity, without obvious unwanted side-effects. Therefore, this research may form the scientific basis for the development of novel analgesic therapies based on inhibition of TRPM3 function.



De rol van TRPM3 bij neuropathische en inflammatoire pijn.

Volgens recente schattingen lijden ongeveer 1 miljoen Belgen aan matige tot ernstige chronische pijn. Chronische rugpijn, migraine, diabetische neuropathie, osteoartritis en pijn geassocieerd met kanker zijn slechts enkele voorbeelden van veel voorkomende aandoeningen die gepaard gaan met aanhoudende pijn. In veel gevallen blijkt chronische pijn zeer moeilijk te behandelen: ongeveer de helft van de chronische pijnpatiënten rapporteren klagen over onvoldoende pijnbeheersing. Vrij verkrijgbare pijnstillers zoals paracetamol of niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen hebben vaak een erg beperkte werkzaamheid bij de behandeling van ernstige chronische pijn. Alternatieven zoals de gabapentoiden en de tricyclische antidepressiva zijn slechts bij een kleine minderheid van de behandelde patiënten van nut, en kunnen ongewenste neveneffecten hebben op de activiteit van het centrale zenuwstelsel. Opioiden zoals morfine, hydrocodon of fentanyl worden in toenemende mate gebruikt als krachtige analgetica voor de behandeling van matige tot ernstige pijn. Helaas kunnen deze pijnstillers tolerantie en verslaving veroorzaken, en hebben ze ernstige bijwerkingen, waaronder het risico op een overdosis. De laatste twee decennia was er een dramatische toename van het gebruik van opioïden, met name in de VS, met als gevolg een alarmerende stijging van het aantal sterfgevallen door voorgeschreven opioïden en heroïne, gekend als de 'opioïde-epidemie'. Er is dus een grote nood aan veiligere behandelingen voor pijn. De ontwikkeling van zulke nieuwe behandelingen vereist een beter inzicht in de mechanismen die aan de basis liggen van pijn.

Recent ontdekten we dat TRPM3, een lid van de transient receptor potential familie van kationkanalen, een belangrijke schakel is in het ontstaan van pijn, en dus een potentieel nieuw doelwit voor pijnbehandeling. We vonden dat TRPM3 in hoge mate tot expressie komt in sensorische neuronen, met name in de pijn-signalerende (nociceptor) neuronen, en dat directe activering van TRPM3 in sensorische zenuwuiteinden in de huid acute pijn en neurogene ontsteking veroorzaakt. Bovendien vonden we dat knockout-muizen die het TRPM3-kanaal niet meer tot expressie brengen minder pijn ontwikkelen in verschillende diermodellen van chronische pijn. Tenslotte zagen we dat farmacologische remming van TRPM3 een sterke vermindering van de overgevoeligheid (hyperalgesie en allodynie) van ontstoken/beschadigd weefsel tot thermische en mechanische stimuli teweegbrengt. Hoe TRPM3 bijdraagt aan de ontwikkeling van acute en chronische pijn blijft echter slecht begrepen.

Dankzij de steun van de Geneeskundige Stichting Koningin Elisabeth voor de Neurowetenschappen konden we de rol van TRPM3 in het detecteren van acute hitte achterhalen. We ontdekten in dat TRPM3 samen met twee andere TRP-kanalen (TRPV1 en TRPA1) instaat voor acute hitte-detectie. De drie kanalen zijn functioneel redundant, maar wanneer alle drie kanalen simultaan uitgeschakeld worden, reageren muizen niet langer op hitte, en missen ze dus de reflex die nodig is om brandwonden te voorkomen. Daarnaast hebben we nieuwe inzichten gekregen in de expressie en regulatie van TRPM3 in verschillende modellen van inflammatoire en neuropathische pijn. Tenslotte hebben we aangetoond dat TRPM3-antagonisten pijnstillend zijn in klinisch relevante diermodellen voor chronische pijn en overgevoeligheid, zonder opvallende ongewenste bijwerkingen. Dit onderzoek kan dus de wetenschappelijke basis vormen voor de ontwikkeling van nieuwe pijnstillers op basis van inhibitie van de TRPM3-functie.



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

Prix scientifiques/Wetenschappelijke prijzen 2019

Prix CBC Banque prijs
€ 15.000



Remise du prix/Overhandiging van de CBC Banque prijs
S.A.R. la Princesse Astrid/H.K.H. Prinses Astrid, Monsieur/de Heer Clemens Scholzen &
Monsieur/de Heer Hein Deprez

Lauréate/Laureate:

Equipe de recherche/Onderzoeksploeg

Prof. dr. Veerle Baekelandt, PhD (KU Leuven)

Laboratory for Neurobiology and Gene Therapy

Division of Molecular Medicine K.U.Leuven –

Faculty of Medicine Kapucijnenvoer 33 VCTB+5

B-3000 Leuven

Belgium

Tel.: +32 16 37 40 61

Fax: +32 16 33 63 36

E-mail: Veerle.Baekelandt@kuleuven.be





Current position

Head of Laboratory for Neurobiology and Gene Therapy, Department of Neurosciences, KU Leuven.

Research interest: Molecular pathogenesis of Parkinson's disease and related disorders based on proteins involved in familial forms of the disease. Generation of new disease models in order to develop causal therapeutic strategies that can cure or slow down the disease using viral vector technology.

Education

1983-1987: Licentiate in Romance languages, KU Leuven

1987-1991: Licentiate in biology, group zoology, KU Leuven

1991-1995: PhD in neurobiology, KU Leuven

Professional experience

1991-1995: Research assistant of the Belgian National Fund for Scientific Research (aspirant N.F.W.O.), Zoological Institute, KU Leuven

1992-1993: Visiting research fellow, Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA

1996-1998: Postdoctoral fellow, Center for Human Genetics, KU Leuven

1999-2006: Senior postdoctoral fellow (FWO), laboratory for experimental neurosurgery and neuroanatomy, KU Leuven

2003: Assistant professor (5%) Faculty of Medicine, KU Leuven

2007: Associate professor (100%) BOF-ZAP Faculty of Medicine, KU Leuven

Academic grants, prizes and awards

1991: Annual scientific prize of the Alumni of Botany and Zoology of Leuven

1992-1993: Frank Boas Scholarship for graduate study at Harvard University

1997: Triennial scientific prize of the Alumni of Botany and Zoology of Leuven

2002: Second biennial prize of the Belgian Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery

2005-2006: René De Cooman prize for research related to Aging

2008: Prize Viscountess Valine de Spoelberch of the Medical Foundation Queen Elisabeth

2015: JiePie research award from the Belgian MSA foundation



Projet de recherche/Onderzoeksproject:

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

Due to higher life expectancy, neurodegenerative brain disorders impose an increasing burden on our society. 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. Synucleinopathies including Parkinson's disease (PD), Dementia with Lewy bodies (DLB) and Multiple System Atrophy (MSA) are characterized by the formation of α -synuclein (α SYN)-rich deposits in the brain but display distinct clinical symptoms and neuropathological hallmarks. However, why α SYN inclusions are found in diseases that present with different phenotypic traits remains unresolved. Increasing evidence indicates that alpha-synuclein aggregates exist in structurally different conformations or 'strains', which might explain the clinical heterogeneity. Moreover, these diseases are accompanied by different neuroinflammation profiles in humans and in animal models.

We hypothesize that distinct phenotypes in synucleinopathies might correlate to heterogeneity in α SYN strains in patients with PD, DLB or MSA. Indeed, in collaboration with Dr. Ronald Melki (CNRS, Paris), we recently showed that 2 structurally distinct fibrillar α SYN strains, designated as fibrils and ribbons induced remarkable differences in spreading, behaviour, neurotoxicity and neuropathology in rat brain. We also postulate that neuroinflammatory processes are closely involved in α SYN transmission and neurotoxicity.

Therefore in this project we are studying in a detailed and quantitative way **how different α SYN strains are linked to α SYN transmission, neurodegeneration and neuroinflammation in rodent models**. Importantly, in order to translate our findings to human disease and therapy we are investigating the properties of α SYN-rich fractions from the **brain of patients with different synucleinopathies**. A better understanding of the role of intercellular transmission and neuroinflammation in α SYN-linked neurodegeneration will contribute to the early diagnosis, prevention and the development of novel therapeutic strategies and compounds for synucleinopathies and other ageing-related disorders.



Omwille van de stijgende levensverwachting leggen neurodegeneratieve hersenaandoeningen een toenemende belasting op onze verouderende maatschappij. 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 multipale systeem atrofie (MSA) worden gekarakteriseerd door aggregaten van hetzelfde alfa-synucleïne eiwit, maar de ziekten onderscheiden zich door verschillen in klinische symptomen en neuropathologische kenmerken. Echter, waarom alfa-synucleïne aggregaten voorkomen in ziektes met heel verschillende fenotypische kenmerken is nog steeds een raadsel. Er is meer en meer evidentie dat alfa-synucleïne aggregaten in structureel verschillende conformaties of 'strains' bestaan, wat de klinische heterogeniteit zou kunnen verklaren. Bovendien gaan deze ziekten gepaard met verschillende neuroinflammatorische profielen in patiënten en diermodellen.

Wij stellen als hypothese dat de verschillende fenotypes in synucleïnopathieën correleren met de heterogeniteit in alfa-synucleïne strains bij patiënten met PD, DLB of MSA. Inderdaad, in samenwerking met Dr. Ronald Melki (CNRS, Parijs) hebben we recent aangetoond dat 2 structureel verschillende alfa-synucleïne strains, aangeduid als 'fibrils' en 'ribbons', opmerkelijke verschillen induceerden in verspreiding, gedrag, toxiciteit en neuropathologie in proefdierhersenen. We vermoeden ook dat neuro-inflammatoire processen nauw betrokken zijn in alfa-synucleïne transmissie en neurotoxiciteit.

Daarom bestuderen we in dit project in detail en op kwantitatieve wijze hoe verschillende alfa-synucleïne strains gelinkt zijn met alfa-synucleïne transmissie, neurodegeneratie en neurotoxiciteit in proefdiermodellen. Belangrijk, om onze bevindingen te kunnen vertalen naar de ziekte en therapie bij mensen, gebruiken we alfa-synucleïne geïsoleerd uit de hersenen van patiënten met verschillende synucleïnopathieën. Beter inzicht in de rol van intercellulaire transmissie en neuroinflammatie in neurodegeneratie gelinkt aan alfa-synucleïne zal bijdragen tot een vroege diagnose, preventie en de ontwikkeling van nieuwe therapeutische strategieën voor synucleïnopathieën en andere leeftijdsgebonden ziekten.



Prix scientifiques/Wetenschappelijke prijzen 2019

Prix Janine & Jacques Delruelle prijs

€ 12.500

Remise du prix/Uitreiking van de Janine & Jacques Delruelle prijs
S.A.R. la Princesse Astrid/H.K.H. Prinses Astrid, le Baron et la Baronne Delruelle &
Monsieur/de Heer Hein Deprez

Lauréat/Laureaat:

Equipe de recherche/Onderzoeksploeg
Prof. dr. Luc Leybaert, MD. PhD (UGent)

Dept. Basic Medical Sciences

Faculty of Medicine and Health Sciences

Ghent University

Belgium

Tel.: +32 9 332 33 66

Fax: +32 16 33 09 39

E-mail: Luc.Leybaert@UGent.be



Professor Luc Leybaert studied engineering and medicine, obtained a PhD at Ghent University, Belgium, and did a post-doc at University of Massachusetts Medical School, USA. Since 1997, he is a professor and since 2006 full professor and head of the Physiology Group, Dept. of Basic & Applied Medical Sciences, Faculty of Medicine & Health Sciences, Ghent University. The core research theme of his group is to elucidate mechanisms of intercellular (cell-cell) communication and to unravel its intricate linkage to signaling processes in the brain and cardiovascular system, with a major focus on calcium and connexin signaling. Currently, his lab has a major focus on blood-brain barrier alterations and post-ischemic cardiac arrhythmogenesis in which conditions connexin hemichannels form a novel druggable target. Accordingly, the group has developed and characterized a toolset of peptide molecules able to specifically modulate hemichannel function while sparing effects on gap junctions.

Professor Luc Leybaert studeerde ingenieurswetenschappen en geneeskunde, behaalde een PhD aan de Universiteit Gent en verrichte daarna post-doc onderzoekswerk aan de University of Massachusetts Medical School, VS. Hij is sinds 1997 benoemd als professor en sinds 2006 hoogleraar en hoofd van de Fysiologie Onderzoeksgroep, Dept. Fundamentele & Toegepaste Medische Wetenschappen, Faculteit Geneeskunde & Gezondheidswetenschappen, Universiteit Gent. Zijn onderzoek is gericht naar intercellulaire (cel-cel) communicatie via calcium ion signalisatie en connexine eiwitten met focus op de hersenen en het cardiovasculair systeem. Momenteel spitst zijn onderzoek zich toe op pathologische stoornissen van de bloed-hersenbarrière en op post-ischemische cardiale arrhythmogenesis, waarbij connexine hemikanalen een cruciale rol spelen als een nieuw therapeutisch doelwit. De groep heeft zich in belangrijke mate toegelegd op de ontwikkeling en karakterisatie van diverse peptide moleculen welke specifiek de hemikanaal functie kunnen moduleren.



Projet de recherche/Onderzoeksproject:

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

Project description

Stroke, penumbra, treatments and opportunities

Stroke is, like cancer and cardiovascular disease, a major mortality risk worldwide. When not lethal, the disease significantly impacts quality of life as a result of motor paralysis, speech problems and other neurological defects. In most cases, the disease is caused by a thrombus obstructing a blood vessel in the brain, thereby compromising blood flow in the perfusion area. This causes ischemia that triggers direct necrotic cell death in the core zone, resulting in brain infarction. In the penumbra zone around the infarct, processes develop that lead to delayed cell death, resulting in infarct expansion over the following hours and days. The cornerstone of treatment consists of preventing infarct expansion in the penumbra. Currently there are only two treatments, either dissolve the clot by administration of tissue plasminogen activator (tPA) within 3-4h after the first symptoms, or catheterization within the first 6h to mechanically retrieve the clot (endovascular thrombectomy). Due to these narrow time windows, only a limited fraction of patients are eligible for treatment and there is a strong need for novel therapeutic approaches. However, various experimental approaches developed over the last 15y have largely failed when tested in human clinical studies. There are several reasons for such failure: the animal models not always replicate the diversity of human stroke, some of the presumed targets turn out to be crucial for repair processes, and last but not least, the targets of interest are mostly neuronal or vascular in nature. Here, we focused on targeting glial cells that are numerically the most populous brain cells.

Astrocytes and connexins as a novel target

In particular, our interest is directed to astrocytes, a major class of glial cells that have crucial functions at the interface between neuronal and vascular cells. Astrocytes display strong expression of connexin proteins, which form gap junctions that connect astrocytes with each other, establishing a physiologically important functional syncytium. Additionally, they also form hemichannels that are normally closed but open under ischemic conditions, thereby forming a non-selective leakage pore that may disturb astrocyte function and enhance inflammation via released ATP. In collaboration with scientists from the Fred Hutchinson Cancer Research Centre in Seattle (USA) and the University of British Columbia in Vancouver (Canada), we applied genetic approaches to interfere with hemichannel function by targeting a specific phosphorylation site on the connexin43 protein. Additionally, we made use of an experimental peptide drug called Gap19 that specifically inhibits hemichannels, without inhibiting the physiologically important gap junctions. These approaches resulted in a significant decrease of the infarct size and scar tissue formation, and improved functional recovery in an experimental stroke model in mice. In particular, Gap19 applied 2h after stroke strongly reduced stroke injury 4d later. Our data demonstrate that inhibiting connexin hemichannels preserves the crucially supportive roles of astrocytes in protecting neurons against ischemic stress. The work brings up astrocytic connexins as a glial, non-neuronal target for stroke treatment. This opens up new lines of research aiming at investigating the potential of combining this glial target with neuronal and vascular-directed approaches so as to maximize complementary and synergistic beneficial effects.



De rol van astrogliale connexine43 hemikanalen als therapeutisch doelwit bij ischemische beroerte.

Projectbeschrijving

Beroerte, penumbra, behandeling en opportuniteiten

Beroerte is samen met kanker en hart/vaatziekten één van de belangrijkste doodsoorzaken wereldwijd. In de gevallen waar de aandoening niet lethaal is, heeft de ziekte toch een zware impact o.w.v. de daaraan geassocieerde verlammingen, spraakstoornissen of andere manifestaties van neuronale uitval. De ziekte ontstaat, in de meeste gevallen, door een bloedklonter die een hersenbloedvatje verstopt, waardoor de doorbloeding van een gedeelte van het hersenweefsel uitvalt, en er een toestand van ischemie ontstaat. Hierdoor sterft het hersenweefsel in de kernzone door necrose af en ontstaat een herseninfarct. In de penumbra zone rondom het infarct ontwikkelen zich processen die zullen resulteren in vertraagde celdood en infarct uitbreiding in de daaropvolgende uren/dagen. De hoeksteen van de behandeling is erop gericht om de schade in de penumbra zone te beperken, waardoor infarct uitbreiding kan tegengegaan worden. Momenteel bestaan er slechts twee behandelingen: oplossen van de bloedklonter binnen de 3-4u na de eerste symptomen door injectie van een substantie die weefsel plasminogeen activator wordt genoemd, of het mechanisch verwijderen van de klonter binnen de 6u door endovasculaire thrombectomie via een catheter. Door deze nauwe tijdsvensters kunnen deze behandelingen slechts bij een beperkt aantal patiënten aangewend worden, m.a.w. er is een grote nood aan nieuwe vormen van behandeling. Onderzoek over de laatste 15j heeft echter aangetoond dat veel van de nieuw voorgestelde behandelingen falen in klinische studies bij de mens; dit komt omdat experimentele diermodellen niet steeds de diversiteit van de humane aandoening nabootsen, omdat de geviseerde moleculaire doelwitten ook betrokken zijn in opruiming en herstel na het acute gebeuren, en omdat de cellulaire doelwitten meestal beperkt zijn tot neuronale of vasculaire cellen. Naast zenuwcellen en bloedvatcellen bevatten de hersenen ook nog gliacellen die numeriek de belangrijkste celpopulatie in de hersenen vormen.

Astrocyten en connexines als nieuwe doelwitten

Ons onderzoek richt zich naar astrocyten welke cruciale intermediaire schakelcellen zijn tussen de neuronen en de vasculaire cellen. Astrocyten vertonen een sterke expressie van connexine eiwitten. Connexines vormen gap junctions die de astrocyten onderling met kanalen verbinden om aldus een functioneel syncytium te vormen. Daarnaast vormen ze ook hemikanalen die normaal gesloten zijn maar kunnen openen onder ischemische omstandigheden, waardoor niet-selectieve lek-poriën ontstaan die de astrocytaire functie verstoren en de inflammatie versterken, o.a. door ATP vrijstelling. In samenwerking met onderzoekers van het Fred Hutchinson Cancer Research Centre in Seattle (VS) en de University of British Columbia in Vancouver (Canada) hebben we genetische technieken aangewend om de opening van hemikanalen, opgebouwd uit connexine43 eiwitten, te onderdrukken. Hierbij maakten we een specifieke fosforylatieplaats inactief, wat resulteerde in verlies van hemikanaal functie zonder functieverlies van gap junctionkanalen. Daarnaast gebruikten we ook Gap19 peptide, een experimentele farmacologische substantie welke specifiek hemikanalen inhibeert zonder daarbij de fysiologisch belangrijke gap junctions te belemmeren. Onze experimenten toonden een significante daling van het infarctvolume en het gliaal littekenweefsel, alsook een verhoogd functioneel herstel in een experimenteel beroerte model bij de muis. In het bijzonder resulteerde Gap19, toegediend 2h na beroerte-inductie, een sterk gereduceerde hersenschade 4d later. Onze data illustreren dat inhibitie van connexine hemikanalen de neuroprotectieve rol van astrocyten op een cruciale wijze ondersteunt. Hemikanalen vormen aldus een nieuw doelwit dat, in combinatie met neuronaal en vasculair-gerichte interventies, meer efficiënte behandelingen kan mogelijk maken.



Conférence/Conferentie

“Advances in Human Brain Studies with Neuroimaging”

par/door prof. Richard Frackowiak
Professeur titulaire - Blue Brain and Human Brain Projects
École Polytechnique Fédérale de Lausanne, Suisse



We now live in the era of the Brain. The heart so long considered the ruler of the mind and emotions, the object of (romantic) feelings and the organ that defined whether a person was alive or dead, has been dethroned from its position as *primus inter pares* amongst the body's organs. The age of reason has resulted in advances in medicine and knowledge that have recognised the role the brain has in maintaining the body alive and the personality intact. Why did it take so long? The answer is, because from the beginning the brain was always considered a mysterious and delicate object, hidden from sight and examination by a thick and opaque skull.

Since 1972 when the living brain of healthy as well as ill people could be examined in life with imaging technology (scanners), the means for understanding our species-defining organ have exploded in quantity and quality. Imaging has become critical to neuroscience and to both neurological and psychiatric medicine.

Since the 19th century, brains have been subjected to intense study with ever improving tools, techniques and methods. The advances in knowledge have been remarkable. The genetic code is known, the proteins produced by brains of different species are catalogued and their distributions mapped in rodents. Some of this work is now done on an industrial scale, for example in the Allen Institute in the north-western United States of America, and the results are freely available on the internet. The proteins are the building blocks from which the cellular components of brains are made. Histologists, also since the end of the 19th century, have been mapping nerve cells, and other cellular components of the brain, with increasing magnification. Microscopists can now see large molecules or ions pass through channels in cell membranes in brain tissues. Physiologists have explored connections between nerve cells and determined that most are chemical. The number of cell types, electrical responses and combinations of them is great, but known in large part. Chemists and pharmacologists have identified many active substances known as transmitters, modulators or drugs that link neurones, stimulate or dampen electrical communication between them, or alter their responses in disease. Doctors have examined the effects of damage from trauma or strokes on the human brain. How people change when they suffer such insults, how they recover and how they respond to treatment. This information is combined with that obtained by psychologists who examine with validated tests how functions such as memory, feelings and actions are implemented behaviourally, how they interact and are organised in normal humans. The result is a description of brain systems, a few of which are uniquely human, such as language. There is an increased understanding about what parts of the brain are implicated in producing them. Imaging has most recently contributed enormously to providing reliable information from the human brain about its structure and function in health and disease.

There is a very large amount of data and information about the human brain available, but there is also a problem. The problem is that we are not able to relate the many and various pieces of information and knowledge to each other. There is a lack of integration of information, so we do not have an overview of the way different anatomical levels of brain organisation interact. Even if we know a lot about a single level, for example that of the genetic building blocks and how they produce proteins, we have great difficulty relating that knowledge to how higher cognitive functions are produced. Even though these functions are richly described, how they come about from our genes is entirely



unknown. In short, how do molecules deliver love, anger, speech and memory? Clearly, an integrated theory of the brain embedded in anatomical space, could act as a scaffold on which to distribute data and where data are missing in the literature, facts, mechanisms and principles of organisation from the smallest molecules to cognition.

The advent of high-performance computing, associated low cost memory, combined with informatics is changing things very fast. We can see a radical new way forward based on big data federation and mining coupled to artificial intelligence for analysis. The classical scientific method rests on humans generating hypotheses testing them and slowly building a theory, piecemeal, that is consistent with experimental results. Now, we can imagine computers generating all possible hypotheses (as patterns of correlations and interactions) from a big set of relevant data and classifying them according to probability. These hypotheses can then feed into the process of theory generation iteratively, validated by the results of verifying experiments. The critical difference is that science no longer needs to rely solely on a human imagination to generate hypotheses. This capability should make scientific investigation of the brain and its verification very much more efficient and rapid.

Scientists at the EPFL Blue Brain Project in Geneva, under the leadership of Professor Henry Markram, have begun to create such an integrated brain theory. They are building from a lower level of description towards higher levels. The idea is simple to understand. We already know that all living material is built on genetic material (DNA, RNA) and that rules governing how these molecules create genes are known. We also know the rules governing the production of proteins from genes. And, as we climb the levels, so the rules defined at each level constrain and limit what rules are possible at the next level. The name of the game is to use known or discovered rules about a lower level of organisation with experimental data about the next level to discover the rules governing how the next one is organised. It is a paradox that the higher the level and more complex its function, the more constrained is the possible organisation of its functioning biological machinery.

This method is known as simulation. It differs from classical methods which deconstruct a complex problem into its simpler parts. It aims to grow an understanding of the complex parts from the simpler ones. When the process is finished across all levels of organisation, it will be possible to describe the average normal brain mathematically and to attempt an understanding of individuality by analysis of variation about the average. It should also be possible to create programs that predict what happens if an error is introduced in one part of the system – for example, what is the effect of that error on another part given that they are both connected and part of the same machine.

Concurrently, our concepts of medical diagnosis and prognosis are also changing, partly also because the Human Genome project failed, except in a few cases, to find simple links between genetic makeup, mutations and haplotypic patterns with classical phenotypic descriptions of diseases. Human brain imaging occupies a critical space in these developments. The most profound change is that an image can be considered an object composed of elements (pixels) in a standardised spatial (anatomical) framework. Each pixel can function as a portal to information about it in digital libraries of knowledge. These elements act as links from an organ that has a regular basic structure to information about its component parts and how they act and interact together and with the world. The images seen in news articles and magazines convey some information, but they can also be made to function like mini-Wikis. In that sense they are icons with meanings that are much deeper and more complex than the images themselves.

Understanding the organisation of the brain has a potentially massive impact on the diagnosis and treatment of brain diseases. The advent of artificial intelligence methods at the beginning of the 21st century to analyse complex data is of immense social and economic importance. There is a real possibility that with these new tools, doctors will be able to make more precise diagnoses, based on clinical descriptions that are in addition integrated systematically with all available biological data (anatomical, physiological, electrical, biochemical, psychological and genetic). In this way, individualised medicine may become more than a dream.