



# Projets de recherche Onderzoeksprojecten 2020–2022

Projets inter-universitaires  
Interuniversitaire projecten



**Prof. dr. Jean-Noël Octave (UCLouvain)**  
Faculty of Pharmacy and Biomedical Sciences  
Institute of neuroscience (IONS)  
CEMO  
Avenue Hippocrate 54/B1.54.10  
1200 Woluwe-Saint-Lambert, Belgium  
jean-noel.octave@uclouvain.be

**Prof. dr. Philippe Gailly (UCLouvain)**  
Institute of Neuroscience (IoNS)  
Laboratory of Cell Physiology (FYCL)  
Avenue Mounier, 53 - B1.53.17  
1200 Brussels, Belgium  
philippe.gailly@uclouvain.be  
+32 (0)2 764 55 42

**Prof. dr. Nathalie Pierrot (UCLouvain)**  
Institute of Neuroscience (IONS)  
CEMO  
Avenue Mounier 53/B1.53.03  
1200 Woluwe-Saint-Lambert, Belgium  
nathalie.pierrot@uclouvain.be

**Prof dr. Laurence Ris (UMONS)**  
Lecturer, head of the department of Neuroscience  
Faculty of Medicine and Pharmacy  
6A, avenue du Champ de Mars  
7000 Mons, Belgium  
laurence.ris@umons.ac.be

**Prof. dr. Paul Boon (UGent)**  
Professor and chairman Department of Neurology  
Chairman Division of Head, Movement and Senses Ghent  
University Hospital - Ghent University  
10 Corneel Heymanslaan  
9000 Gent, Belgium  
Paul.boon@ugent.be

*Involvement of PPAR $\alpha$  activation in the control of synaptic function by APP*

With a prevalence doubling every 5 years beyond 65, Alzheimer's disease (AD) is a devastating neurodegenerative disorder, which is the most common cause of dementia in the elderly. Together with a progressive loss of cognitive functions, AD is characterized by the existence of two types of lesions in the brain. Among them, extracellular senile plaques contain the amyloid peptide generated from the sequential proteolytic processing of its precursor, the amyloid precursor protein (APP). Although amyloid deposition occurring in the hippocampus and the cerebral cortex of AD patients potentially explains deficits in memory and cognitive function observed, it remains difficult to influence the course of AD by removing amyloid deposits. Therefore, a better knowledge of the underlying physiopathological mechanisms involved early in the neurodegenerative process is required.

Synaptic function is affected at the earliest stages of AD, and APP plays an essential role in the control of both excitatory and inhibitory neurotransmissions. APP expression inhibits biosynthesis of both cholesterol and fatty acids (FAs) in cortical neurons in culture, and FAs are ligands of nuclear receptors in particular the PPAR $\alpha$  receptor. Activation of PPAR $\alpha$  with a specific agonist improves synaptic plasticity in a transgenic mouse model of AD, but the cellular and molecular mechanisms involved are poorly understood. The aim of the present interuniversity research project is to investigate whether APP is able to affect the activation of PPAR $\alpha$  and thereby synaptic function.

Avec une prévalence doublant tous les 5 ans au-delà de 65 ans, la maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neurodégénérative dévastatrice, qui est la cause la plus fréquente de démence chez les personnes âgées. Associée à une perte progressive des fonctions cognitives, la MA se caractérise par l'existence de deux types de lésions dans le cerveau. Parmi elles, les plaques séniles extracellulaires contiennent le peptide amyloïde généré par clivage séquentiel de son précurseur, le précurseur du peptide amyloïde (APP). Bien que les dépôts amyloïdes présents dans l'hippocampe et le cortex cérébral des patients atteints de MA expliquent potentiellement les déficits de mémoire et des fonctions cognitives observés, il reste difficile d'influencer l'évolution de la MA en éliminant les dépôts amyloïdes. Par conséquent, une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques sous-jacents impliqués précocement dans le processus neurodégénératif est nécessaire.

La fonction synaptique est affectée aux premiers stades de la MA, et l'APP joue un rôle essentiel dans le contrôle des neurotransmissions excitatrices et inhibitrices. L'expression de l'APP inhibe la biosynthèse du cholestérol et des acides gras (AG) dans les neurones corticaux en culture, et les AG sont des ligands des récepteurs nucléaires en particulier le récepteur PPAR $\alpha$ . L'activation de PPAR $\alpha$  avec un agoniste spécifique améliore la plasticité synaptique dans un modèle murin transgénique de MA, mais les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués sont mal compris. L'objectif du présent projet de recherche interuniversitaire est d'étudier si l'APP est capable d'affecter l'activation de PPAR $\alpha$  et ainsi la fonction synaptique.



**Prof. dr. Sebastiaan Engelborghs (VUB)**  
Vrije Universiteit Brussel (VUB)  
Center for Neurosciences (C4N)  
Laarbeeklaan 103  
1090 Brussel, Belgium

**Prof. dr. Chris Baeken (UGent)**  
Universiteit Gent  
Department of Psychiatry & Neuropsychology  
C. Heymanslaan 10  
9000 Gent, Belgium

*Unraveling the link between depression and dementia to improve diagnostic and treatment options*

Depressive symptoms in the elderly are related to dementia, as depression is highly prevalent in patients with dementia, and as depression in elderly is often associated with cognitive signs and symptoms, causing overlapping clinical pictures of cognitive impairment. However, depression may also be the first clinical manifestation of a person developing dementia.

To shed further light on this complex association, we set up a research project, aiming at the early identification of elderly patients with depression who are at risk to develop dementia. We are creating a risk score that will be validated in a clinical study. Subsequently, we will set up a randomized placebo-controlled trial to investigate whether non-invasive neurostimulation techniques such as deep repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (dTMS) has beneficiary effects on depression in elderly with and without cognitive impairment.

Er is een verband tussen dementie en depressieve symptomen bij ouderen. Depressie komt vaak voor bij personen met dementie, hetgeen leidt tot overlap in symptomen tussen beide aandoeningen. Bij ouderen gaat depressie vaak gepaard met cognitieve stoornissen. Depressie kan ook het eerste symptoom zijn van een zich instellende dementie. Om dit complex verband te ontrafelen, zijn we een onderzoek gestart. Het is onze doelstelling om oudere personen met depressieve symptomen die een hoog risico lopen om dementie te ontwikkelen, zo vroeg als mogelijk op te sporen. Daartoe ontwikkelen we een risico-score die we zullen valideren in een klinische studie. Bovendien hebben we een gerandomiseerde klinische studie opgezet om na te gaan of niet-invasieve neurostimulatie, zoals repetitieve transcraniële magnetische stimulatie, gunstige effecten heeft op depressie bij ouderen met en zonder cognitieve stoornissen.



**Prof. dr. Vincent Van Rompaey (UAntwerpen)**

Experimental laboratory of Translational Neurosciences Dept. of Translational Neurosciences  
University of Antwerp  
Universiteitsplein 1  
2610 Antwerp, Belgium  
vincent.vanrompaey@uantwerpen.be

**Prof. dr. Peter Ponsaerts (UAntwerpen)**

Laboratory of Experimental Hematology Vaccine and Infectious Disease Institute University of Antwerp  
Universiteitsplein 1  
2610 Antwerp, Belgium  
Peter.Ponsaerts@uantwerpen.be

**Prof. dr. Guy Van Camp (UAntwerpen)**

Human Molecular Genetics laboratory  
Center of Medical Genetics, University of Antwerp  
Universiteitsplein 1  
2610 Antwerp, Belgium  
guy.vancamp@uantwerpen.be

**Prof. Rik Gijsbers (KU Leuven)**

Laboratory of Viral Vector Technology and Gene Therapy Department of Pharmaceutical and Pharmacological Sciences Faculty of Medicine, KU Leuven  
RK-Herestraat 49, box 1023  
3000 Leuven, Belgium  
Rik.Gijsbers@kuleuven.be

*Development of allele-specific CRISPR-nuclease gene therapy for late-onset sensorineural hearing impairment in a new humanized DFNA9 mouse model*

After his specialization as an otorhinolaryngologist and his PhD in otologic surgery, professor Vincent Van Rompaey was appointed at the Antwerp University Hospital as a staff member in the dept. Ear-Nose-Throat (ENT) diseases and Head-Neck Surgery. He has a specific assignment and expertise in cochlear implantation and otoneurological surgery.

He currently teaches courses on hearing, hearing loss and hearing rehabilitation to the medical students of the University of Antwerp, but also to all specialist ENT trainees at the Flemish universities within the master-after-master in specialist medicine. Additionally, he is lab director of the Experimental lab for Translational Neurosciences where the focus is on fundamental and translational research in sensorineural hearing loss, bilateral vestibulopathy, DFNA9 (a condition that combines both of the previous items) and its relationship with cognitive decline.

Na zijn specialisatie tot otorhinolaryngoloog en zijn doctoraat rond oorheelkunde werd professor dokter Vincent Van Rompaey aangesteld in het Universitair Ziekenhuis Antwerpen als arts-specialist op de dienst Neus-Keel-Oorzaken en Hoofd-Halsheelkunde. Dit met een specifieke opdracht en expertise rond cochleaire implantatie

en otoneurologische heelkunde.

Momenteel doceert hij o.a. de vakken rond gehoor, gehoorverlies en hoorrevalidatie aan de studenten geneeskunde van de Universiteit Antwerpen maar ook aan alle arts-specialisten in opleiding aan de Vlaamse universiteiten binnen de master-na-master-opleiding specialistische geneeskunde. Hiernaast is hij labdirecteur van het Experimenteel labo voor Translationele Neurowetenschappen waar de focus ligt op fundamenteel en translationeel onderzoek binnen perceptief gehoorverlies, bilaterale vestibulopathie, DFNA9 (een aandoening die beide voorgaande items combineert) en de relatie hiervan met cognitieve achteruitgang.

Hearing impairment is the most frequent sensory deficit in the human population, affecting over 1.5 billion people worldwide. Hearing loss not only has a significant impact on quality of life and society, it has also been linked to accelerated cognitive decline.

DFNA9 is an autosomal dominant hearing disorder caused by a gain-of-function mutation in the COCH gene, which codes for the protein cochlin. This mutation leads to misfolding and aggregation of cochlin, which eventually leads to degeneration of the fibrocytes and its associated extracellular matrix in the cochlea. It is the most frequent etiology of hereditary hearing loss in Belgium that is characterized by adult progressive sensorineural hearing loss and deafness. Hearing aids and cochlear implants can provide significant benefit in speech understanding but do not preserve natural hearing.

In this project, the applicants will study a locally injected CRISPR-nuclease mediated gene therapy approach to silence the gain-of-function mutation in the cochlea. This gene therapy will be introduced in the cochlea by means of adeno-associated viral vectors that are designed to target the fibrocytes without damaging other structures in the inner ear like hair cells. If the mutant (dysfunctional) cochlin cannot be expressed or produced anymore, the cochlea's fibrocytes will survive and the progressive hearing loss can be slowed down or stopped.

Gehoeverlies is de meest frequent voorkomende zintuiglijke beperking met meer dan 1.5 miljard personen die wereldwijd hiermee te maken krijgen. Gehoeverlies heeft niet alleen een significante impact op de levenskwaliteit en de maatschappij, het wordt ook gekoppeld aan versnelde cognitieve achteruitgang.

DFNA9 is een autosomaal dominante gehooraandoening die wordt veroorzaakt door een "gain-of-function" mutatie in het COCH-gen, dat codeert voor het eiwit cochlin. Deze mutatie leidt tot verkeerd vouwen en aggregatie van cochlin, wat uiteindelijk leidt tot degeneratie van de fibrocyten en de geassocieerde extracellulaire matrix in de cochlea. Het is de meest frequent voorkomende etiologie van erfelijk gehoorverlies op volwassen leeftijd in België en wordt gekarakteriseerd door progressief neurosensorieel gehoorverlies en doofheid. Hoortoestellen en cochleaire implantatie kunnen een significante verbetering geven qua spraakverstaanbaarheid maar kunnen het natuurlijke gehoor niet behouden.

In dit project zal het team een lokaal geïnjecteerde CRISPR-nuclease gemedieerde genterapie bestuderen om de "gain-of-function"-mutatie stil te leggen in de cochlea van een DFNA9 muismodel. Deze genterapie wordt geïntroduceerd in de cochlea door middel van adeno-geassocieerde virale vectoren die ontworpen werden om fibrocyten te bereiken zonder andere structuren in het binnenoer, zoals haarcellen, te beschadigen. Als het mutante (disfunctionele) cochlin niet meer tot expressie komt, dus niet meer geproduceerd wordt, kunnen de fibrocyten in de cochlea overleven en kan de progressieve achteruitgang van het gehoor geremd of stopgezet worden.



**Prof. dr. An Goris (KU Leuven)**  
Department of Neurosciences  
Laboratory for Neuroimmunology, Belgium  
+32 16 33 07 72  
an.goris@kuleuven.be

**Prof. Nathalie Cools (UAntwerpen)**  
Laboratory for Experimental Hematology  
University of Antwerp, Belgium  
nathalie.cools@uza.be

*Deep sequencing of myelin-reactive T-cells to elucidate new disease mechanisms and identify correlates for treatment responsiveness*

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune inflammatory disorder of the central nervous system (the brain and spinal cord). This disease affects predominantly adolescent women and often has a considerable impact on daily living. Demyelination, the destruction of a protective sheath surrounding the nerves (myelin), is a principal feature in the development of MS which results in symptoms such as muscle weakness and disturbances of skin sensation. Immune cells, including T cells, play a pivotal role in the autoimmune reaction and therefore contribute to the process of demyelination. Presumably just a confined number of T cells – and not T-cells altogether – are directed towards the myelin sheath. However, at this moment it remains unresolved which specific group of T cells is detrimental. Consequently, we are establishing a method to investigate these T cells in a collaboration between the university of Leuven and Antwerp. To sum up, in the laboratory we expose immune cells to various components of myelin and sort for T cells that react and multiply vigorously. These immune cells originate from patients with MS, who attend clinic consultations and voluntarily provided a blood sample for scientific purposes. Based on cutting-edge technology (“single-cell sequencing”), we analyze the characteristics of the sorted cells. In this way we aim to gain insights into which T cells are engaged in MS and offer perspective for the development of targeted therapy with less adverse effects.

Multiple sclerose (MS) is een auto-immune ontstekingsziekte van het centraal zenuwstelsel (de hersenen en het ruggenmerg). Deze aandoening treft voornamelijk jonge vrouwen en heeft in vele gevallen een aanzienlijke impact op het dagelijkse leven. Een centraal kenmerk in de ontwikkeling van MS is demyelinisatie, het verlies van een beschermende laag rondom de zenuwen (myeline), waardoor symptomen zoals krachtsvermindering en gevoelsstoornissen kunnen ontstaan. Immuncellen, zoals T-cellen, spelen een belangrijke rol in de auto-immune ontstekingsreactie en dragen hierdoor bij aan het proces van demyelinisatie. Vermoedelijk richten niet alle T-cellen, maar slechts een beperkt aantal, zich tegen myeline rondom de zenuwen. Momenteel blijft echter onduidelijk welke specifieke groep T-cellen schadelijk is. Daarom ontwerpen we in een samenwerking tussen de universiteit van Leuven en Antwerpen een methode om deze T-cellen te bestuderen. Samenvattend stellen we in het laboratorium immuncellen bloot aan verschillende componenten van myeline en sorteren we de T-cellen die sterk reageren en snel vermenigvuldigen. Deze immuncellen zijn afkomstig van patiënten met MS, die op raadpleging komen in het ziekenhuis en vrijwillig een bloedstaal afstaan voor wetenschappelijk onderzoek. Aan de hand van baanbrekende technologie (“single-cell sequencing”), analyseren we de eigenschappen van de gesorteerde T-cellen. Op deze manier proberen we inzicht te verwerven in welke T-cellen precies betrokken zijn bij MS en bieden we perspectief voor de ontwikkeling van gerichte therapie met minder nevenwerkingen.



**Prof. dr. Pascal Kienlen-Campard (UCLouvain) (PI, spokesperson) – partner 1 (P1)**  
Institute of Neuroscience  
IONS-CEMO  
Avenue Mounier 53 bte B1.53.02  
1200 Brussels, Belgium

**Prof. dr. Loïc Quinton (ULiège) (PI) – partner 3 (P3)**  
MS-LAB, UR MolSys  
Allée du six Aout 11 - Quartier Agora - Liège Université  
4000 Liège 1, Belgium

**Prof. dr. Jan Gettemans (UGent) – partner 4 (P4)**  
Department of Biomolecular Medicine  
Faculty of Medicine & Health Sciences  
Campus Rommelaere  
A. Baertsoenkaai 3  
9000 Ghent, Belgium

*New analytical tools to identify and target pathogenic hexameric A $\beta$  assemblies in Alzheimer's disease*

The Alz-Hex project aims to develop new tools to identify and target pathogenic forms of  $\beta$ -amyloid peptide that occur in the early stages of Alzheimer's disease.

The amyloid pathology present in patients with Alzheimer's disease is based on the accumulation and aggregation of  $\beta$ -amyloid or A $\beta$  peptides. The early stages of amyloid pathology present a double challenge: to better understand and target them would allow for an early and reliable diagnosis of the disease on the one hand, and for the development of therapies better targeting pathogenic A $\beta$  on the other.

We have observed that particular assemblies of A $\beta$ , called hexamers, form spontaneously in cells in culture. Their stability and organisation give them pathogenic properties. Our project has two interconnected axes. First, to evaluate A $\beta$  hexamers as a diagnostic tool for Alzheimer's disease. A cohort of patients and volunteers is being formed to measure the presence of A $\beta$  hexamers in blood samples, and to correlate them with biomarkers of the pathology present in cerebrospinal fluid or visualised by brain imaging. The second axis aims to produce - in cellular models - hexamers in sufficient quantity to isolate them, to better analyse their conformation and composition in order to develop new antibodies allowing them to be targeted for therapeutic purposes.

This project is carried out by a consortium of three partners (UCLouvain, ULiège, UGent) with complementary expertise in clinical research, cellular and molecular models, analytical biochemistry, and the development and characterisation of new antibodies.

Le projet Alz-Hex a pour objectif de développer de nouveaux outils permettant d'identifier et de cibler des formes pathogènes de peptide  $\beta$ -amyloïde apparaissant dans les étapes précoces de la maladie d'Alzheimer.

La pathologie amyloïde présente chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer repose sur l'accumulation et l'agrégation de peptides  $\beta$ -amyloïdes ou A $\beta$ . Les étapes précoces de la pathologie amyloïde présentent un double enjeu capital : mieux les comprendre et mieux les cibler permettrait d'une part de poser un diagnostic précoce et fiable de la maladie, et d'autre part de développer des thérapies ciblant mieux l'A $\beta$  pathogène.





Nous avons observé que des assemblages particuliers d'A $\beta$ , appelés hexamères, se forment spontanément dans des cellules en culture. Leur stabilité et leur organisation leur confèrent des propriétés pathogènes. Notre projet s'articule autour de deux axes interconnectés. Premièrement, évaluer les hexamères d'A $\beta$  comme outil de diagnostic de la maladie d'Alzheimer. Une cohorte de patients et de volontaires est formée afin de mesurer dans des échantillons sanguins la présence d'hexamères d'A $\beta$ , et de les corrélés avec des biomarqueurs de la pathologie présents dans le liquide céphalorachidien ou visualisés par imagerie cérébrale. Le deuxième axe vise à produire -dans des modèles cellulaires- des hexamères en quantité suffisante pour les isoler, pour mieux analyser leur conformation et leur composition afin de développer des nouveaux anticorps permettant de les cibler dans un but thérapeutique.

Ce projet est porté par un consortium de trois partenaires (UCLouvain, ULiège, UGent) possédant des expertises complémentaires en recherche clinique, en modèles cellulaires et moléculaires, en biochimie analytique, en développement et caractérisation de nouveaux anticorps.



# Projets de recherche

# Onderzoeksprojecten

## 2020–2022

Projets universitaires

Universitaire projecten



**Prof. Pierre Vanderhaeghen, MD, PhD (KU Leuven-VIB)**  
Stem Cell and Developmental Neurobiology  
Lab VIB-KU Leuven Center for Brain & Disease Research Department of Neurosciences,  
Leuven Brain Institute IRIBHM / ULB Neuroscience Institute  
[pierre.vanderhaeghen@kuleuven.be](mailto:pierre.vanderhaeghen@kuleuven.be)

*Deciphering the mechanisms underlying intellectual deficiency and autism spectrum disorders by cellular modelling in human neurons in vivo*

Neurodevelopment diseases such as intellectual disability and autism spectrum disorders remain difficult to treat because the underlying mechanisms remain largely unknown. However it has remained almost impossible to study experimentally these diseases in the human species at the neuronal level, given the relative inaccessibility of live human neuronal material.

We have recently developed an innovative model of human neuronal development in vivo, following xenotransplantation in the mouse cerebral cortex. Here we will study two important neurodevelopment diseases of genetic origin using the same approach. Specifically we will test the hypothesis that the prolonged period of maturation that characterises human cortical neuron development is accelerated in these diseases. We hope to reveal thereby a novel mechanism that may make the human brain uniquely sensitive to developmental defects.

Neurologische ontwikkelingsaandoeningen, zoals intellectuele en autisme spectrum stoornissen, blijven heel moeilijk te behandelen omdat de onderliggende mechanismen grotendeels onbekend zijn. Het blijft onmogelijk om deze stoornissen experimenteel te bestuderen op neuronaal niveau in de mens, vanwege de relatieve onbeschikbaarheid van levend menselijk neurologisch materiaal.

Daarom hebben we een innovatief model ontwikkeld van de in vivo humane neuronale ontwikkeling, na xenotransplantatie van menselijke neuronen in de cerebrale cortex van de muis. Hier zullen we neurologische ontwikkelingsaandoeningen van genetische oorsprong onderzoeken met dit model. We zullen specifiek de hypothese testen dat de heel lange periode van maturatie, kenmerkend voor humane corticale neuronen, is versneld in deze aandoeningen. We hopen daardoor een nieuw mechanisme te ontdekken, waardoor het menselijk brein uniek gevoelig kan zijn voor ontwikkelingsdefecten.



**Prof. dr. ir. Simon De Meyer (KULAK)**  
Professor, Dept. of Cardiovascular Sciences  
Laboratory for Thrombosis Research  
KU Leuven Campus Kulak Kortrijk  
E. Sabbelaan 53  
8500 Kortrijk, Belgium  
+32 56 24 62 32  
[simon.demeyer@kuleuven.be](mailto:simon.demeyer@kuleuven.be)  
[www.kuleuven-kulak.be/irf/thrombosis](http://www.kuleuven-kulak.be/irf/thrombosis)

*Unravelling the thrombo-inflammatory role of von Willebrand factor in neurodegeneration after ischemic stroke*

Stroke is one of the leading causes of death and disability worldwide. Strikingly, the paramount medical relevance of ischemic stroke is in strong contrast to the limited treatment options. Although timely recanalization of the occluded cerebral artery is fundamental to salvage threatened brain tissue, reperfusion of the ischemic territory can also seriously exacerbate tissue damage and neurodegeneration of the affected area. This so called ‘reperfusion injury’ remains poorly understood and the development of novel stroke therapies is hampered by our incomplete understanding of the complex cellular and molecular interactions underlying cerebral ischemia and reperfusion injury. The “thrombo-inflammatory” nature of stroke, involving a complex interplay between both thrombotic and inflammatory processes, has been widely accepted. Von Willebrand factor (VWF) is a key thromboinflammatory mediator of ischemic stroke brain injury, but the underlying mechanisms remain largely unresolved. In this project, we explore several hypotheses on the thromboinflammatory involvement of VWF in ischemic stroke, as such novel fundamental insights could eventually lead to new treatment avenues in stroke management.

Ischemische beroerte, een van de belangrijkste oorzaken van overlijden en invaliditeit wereldwijd, wordt veroorzaakt door een bloedklonter dat een bloedvat in de hersenen afsluit, wat leidt tot focale aantasting van de bloedstroom en schade aan het hersenweefsel. Ondanks een snelle en efficiënte behandeling, door trombolysie of trombectomie, heeft een beroerte niet altijd een goed klinisch resultaat als gevolg van cerebrale ischemie/reperfusie (I/R) schade. Hoewel de onderliggende pathofysiologische mechanismen nog steeds onduidelijk zijn, tonen nieuwe inzichten aan dat secundaire trombotische en inflammatoire processen betrokken zijn bij secundaire hersenschade en neurodegeneratie bij een beroerte. Von Willebrand-factor (VWF) werd in deze tromboinflammatoire processen geïdentificeerd als een centrale mediator. Er is echter meer inzicht in de mechanismen nodig om betere therapieën voor ischemische beroerte te ontwikkelen. In dit project wordt de trombo- inflammatoire rol van VWF onderzocht bij cerebrale I/R schade. Dergelijke nieuwe inzichten kunnen bijdragen tot het ontwikkelen van nieuwe behandelingsmogelijkheden bij beroertepatiënten.



**Prof. dr. Lieve Moons (KU Leuven)**  
Head Division Animal Physiology and Neurobiology (APN)  
Head RU Neural Circuit Development and Regeneration (<http://bio.kuleuven.be/df/LM/>)  
Department of Biology, KU Leuven  
Zoological Institute  
Naamsestraat 61, bus 2464  
3000 Leuven, Belgium  
+32 16 32 39 91  
[lieve.moons@kuleuven.be](mailto:lieve.moons@kuleuven.be)

### **Lies De Groef, MSc, PhD**

Onderzoeksgroep neurale ontwikkeling en regeneratie premonstreit college  
Naamsestraat 61 bus 2464  
3000 leuven, Belgium  
[lies.degroef@kuleuven.be](mailto:lies.degroef@kuleuven.be)

#### *Oligodendrocytes in Wolfram syndrome: bystanders or partners in crime?*

Wolfram syndrome is a rare genetic disorder, affecting young children. At first instance, the disease causes diabetes, yet this is soon followed by neurodegeneration leading to blindness, deafness and ultimately premature death. Although the gene mutations causing the disease are well known, the underlying disease mechanisms remain obscure. Recent studies indicate that, albeit categorized as a neurodegenerative disease, a defect in the oligodendrocytes and loss of myelin may be at the basis of the disorder. In this project, Prof. Lieve Moons and Prof. Lies De Groef investigate what dysfunctions occur in neurons and oligodendrocytes during Wolfram syndrome, and which changes or cell types elicit the cascade of pathological events that eventually culminates into the disease. The central question that they aim to address is whether one of both cell types can be pinpointed as the starting point of the disease, and how this may dysregulate the intricate coupling between neurons and oligodendrocytes. To answer these questions, they study both the visual system of Wolfram mouse models and in cellulo models with neurons and oligodendrocytes derived from Wolfram patients.

Het syndroom van Wolfram is een zeldzame genetische aandoening. De ziekte treft jonge kinderen en veroorzaakt in eerste instantie diabetes, maar al snel treedt ook neurodegeneratie op, met blindheid, doofheid en uiteindelijk een vroege dood tot gevolg. Hoewel de genmutaties die aan de basis van deze ziekte liggen gekend zijn, blijft de preciese oorzaak van de ziekte vooralsnog onduidelijk. Recent onderzoek wijst uit dat, hoewel de ziekte bestempeld wordt als een neurodegeneratieve aandoening, mogelijk een defect van de oligodendrocyten en een verlies van myeline aan de basis liggen. In dit project onderzoeken Prof. Lieve Moons en Prof. Lies De Groef welke dysfuncties er optreden in neuronen en oligodendrocyten tijdens het syndroom van Wolfram, en welke van die veranderingen of celtypes nu precies de cascade van ziekteprocessen in gang zetten. De centrale vraag die ze hierbij willen beantwoorden is of één van beide celtypes kan aangeduid worden als startpunt van de ziekte, en hoe hierdoor de unieke koppeling tussen neuronen en oligodendrocyten verstoord wordt. Om deze vragen te beantwoorden, bestuderen ze enerzijds het visueel systeem van Wolfram muismodellen, en anderzijds, in cellulo modellen met neuronen en oligodendrocyten afgeleid van Wolfram patiënten.



**Prof. dr. 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 801  
3000 Leuven, Belgium  
+32 16 33 02 17  
Thomas.voets@kuleuven.vib.be

*Unraveling the cellular and molecular basis of noxious cold sensing*

Noxious cold and noxious heat have detrimental effects on key biological macromolecules, and thus on the integrity of cells, tissues and organisms. Thanks to the action of a subset of somatosensory neurons, mammals can swiftly detect noxiously cold or hot objects or environments. These temperature-sensitive nociceptor neurons become activated when the temperature at their free endings in the skin or mucosae reaches noxious levels, provoking acute pain and initiating avoidance reflexes. In the last two decades, several ion channels of the transient receptor potential (TRP) superfamily have been put forward as key molecular sensors in somatosensory neurons, involved in various aspects of temperature sensing and pain. Notably, the discovery of the first heat-activated TRP channel (TRPV1) has this year been awarded a Nobel prize for Dr. David Julius. Our team, with the support of the Queen Elisabeth Medical Foundation, recently uncovered the molecular basis of noxious heat detection, by showing that acute heat-induced pain depends on three TRP channels (TRPV1, TRPM3 and TRPA1). In contrast, the full molecular basis of noxious cold sensing remains unresolved. We therefore proposed a project aimed at identifying the molecular sensors involved in noxious cold sensing. The approach involves the detailed functional analysis of “orphan cold neurons (OCN)” in sensory ganglia, followed by comparative transcriptome analysis to identify OCN-specific genes that mediate their cold sensitivity. We anticipate that the results of this project will not only address a fundamental question in sensory neurobiology, but may also lead to new therapeutic options for patients suffering from debilitating cold hypersensitivity, for instance in the context of chemotherapeutic regimes or nerve injury.

Extreme temperatuur kan erg schadelijke effecten hebben op belangrijke biologische macromoleculen, en dus op de integriteit van cellen, weefsels en organismen. Dankzij de werking van een bepaalde sensorische zenuwen kunnen zoogdieren snel schadelijk koude of hete objecten of omgevingen detecteren en ontwijken. Deze temperatuurgevoelige pijnzenuwen worden geactiveerd wanneer de temperatuur aan hun vrije uiteinden in de huid of slijmvliezen een schadelijk niveau bereikt, hetgeen acute pijn veroorzaakt en een terugtrekreflex initieert. In de afgelopen twee decennia zijn ionenkanalen van de TRP superfamilie ontdekt als belangrijke moleculaire sensoren, die betrokken bij verschillende aspecten van temperatuurwaarneming en pijn. De ontdekking van het eerste door warmte geactiveerde TRP-kanaal (TRPV1) werd dit jaar bekroond met een Nobelprijs voor Dr. David Julius. Ons team heeft onlangs, met de steun van de Geneeskundige Stichting Koningin Elisabeth, aangetoond dat acute door warmte veroorzaakte pijn afhangt van drie TRP-kanalen (TRPV1, TRPM3 en TRPA1). De moleculaire basis voor het detecteren extreme koude is daarentegen nog niet ontcijferd. Wij stelden een project voor dat gericht is op het identificeren van de moleculaire sensoren die betrokken zijn bij pijnlijke koudedetectie. De aanpak omvat de gedetailleerde functionele analyse van koudegevoelige zenuwcellen uit sensorische ganglia, gevolgd door vergelijkende transcriptoomanalyse, met als doel het identificeren van de specifieke genen die hun koudegevoeligheid mediëren. We verwachten dat de resultaten van dit project niet alleen een fundamentele vraag in sensorische neurobiologie zullen beantwoorden, maar ook kunnen leiden tot nieuwe therapeutische opties voor patiënten die lijden aan pijnlijke koude-overgevoeligheid, bijvoorbeeld in de context van chemotherapie of zenuwbeschadiging.



**Prof. dr. Sarah Weckhuysen, MD, PhD (UAntwerpen)**  
Applied&Translational Neurogenomics Group  
VIB-UAntwerp Center for Molecular Neurology UAntwerp-CDE  
Parking P4, Building V  
Universiteitsplein 1  
2610 Antwerpen, Belgium  
uantwerpen.vib.be

*Study and targeted treatment development for epileptic encephalopathies using 2D and 3D human induced pluripotent stem cell-derived neuronal cultures*

The developmental and epileptic encephalopathies (DEEs) are a heterogeneous group of severe childhood disorders, characterised by early onset epilepsy and neurodevelopmental delay. While each syndrome is individually rare, approximately 1 out of 2000 children is diagnosed with a DEE each year. The DEEs most often have a genetic aetiology. Several are caused by disease-causing variants in genes encoding brain expressed ion channels. Other genetic variants in these genes have been associated with self-limiting epilepsies without neurodevelopmental problems. Although anti-epileptic drugs can have some effect on seizures in children with DEE, the currently available treatments have little or no impact on the neurodevelopmental problems. The need for novel therapeutic approaches is therefore very high. With the support of GSKE, our group will model a selection of DEEs by generating induced pluripotent stem cell (iPSC)-derived neuronal cultures and brain organoids. We will characterise these models using advanced electrophysiology, transcriptomics and (high-content) microscopy techniques. Comparison with neuronal cultures from control individuals and from patients with self-limiting forms of epilepsy, will enable us to differentiate epileptic and neurodevelopmental characteristics. We foresee that this will provide us much needed insight in the biological basis of the neurodevelopmental problems in DEE. Once characterised, our models will be used to screen for novel drug treatments, and to validate novel therapeutic strategies such as gene-targeting approaches. Together, our work will contribute significantly to the field of precision medicine development for the DEEs.

De ontwikkelings- en epileptische encefalopathieën (OEE's) zijn een heterogene groep van ernstige kinderziekten, gekenmerkt door vroeg optredende epilepsie en neurologische ontwikkelingsachterstand. Hoewel elk syndroom op zich zeldzaam is, wordt elk jaar bij ongeveer 1 op de 2000 kinderen een OEE gediagnosticeerd. De OEE's hebben meestal een genetische etiologie. Vele worden veroorzaakt door ziekteverwekkende varianten in genen die coderen voor ionkanalen die in de hersenen tot expressie komen. Andere genetische varianten in deze genen zijn in verband gebracht met zelfbeperkende epilepsie zónder neurologische ontwikkelingsproblemen. Hoewel anti-epileptica enig effect kunnen hebben op aanvallen bij kinderen met OEE, hebben de momenteel beschikbare behandelingen weinig of geen invloed op de neurologische ontwikkelingsproblemen. De behoefte aan nieuwe therapeutische benaderingen is daarom erg groot. Met de steun van GSKE zal onze groep een selectie van OEE's modelleren door geïnduceerde pluripotente stamcel (iPSC)-afgeleide neuronale culturen en hersenorganoiden te genereren. We zullen deze modellen karakteriseren met behulp van geavanceerde elektrofysiologie, transcriptoom en (high-content) microscopietechnieken. Vergelijking met neuronale culturen van controle-individuen en van patiënten met zelfbeperkende epilepsie, zal ons in staat stellen om epileptische en neurologische ontwikkelingskenmerken te onderscheiden. We voorzien dat dit ons het broodnodige inzicht zal verschaffen in de biologische basis van de neurologische ontwikkelingsproblemen bij OEE. Eenmaal gekarakteriseerd, zullen onze modellen worden gebruikt om nieuwe medicamenteuze behandelingen te screenen, en om nieuwe therapeutische strategieën zoals gen therapieën te valideren. Op deze manier zal ons werk aanzienlijk bijdragen aan de ontwikkeling van precisie behandelingen voor de OEE's.



# Projets de recherche Onderzoeksprojecten 2020–2022

Projets jeunes chercheurs  
Projecten jonge onderzoekers





**Dr. Valerie Uytterhoeven (KU Leuven)**  
Staff Scientist  
Center for Brain & Disease Research, VIB-KU Leuven  
Laboratory of neuronal communication  
Herestraat 49 bus 602  
3000 Leuven, Belgium  
+32 16 37 61 03

*Molecular mechanisms and inducers of chaperone mediated Tau autophagy in Alzheimer's Disease*

The project of dr. Valerie Uytterhoeven is focused on the unraveling of molecular disease mechanisms in Alzheimer's disease. Early in the disease before diagnosis, the brain activity of Alzheimer patients changes. Key in this disease process are the contacts between billions of neurons in the brain. These contacts become dysfunctional resulting in a network of miscommunicating and eventually degenerating neurons. Unlike neuronal loss, loss of neuronal contacts is reversible, therefore an early intervention is of utmost importance. The approach of Dr. Valerie Uytterhoeven is refreshing as it aims to circumvent the toxicity of Tau at neuronal contacts, a much less studied aspect of the disease. Her studies will show if increasing a selective type of autophagy is a promising novel target to reduce toxic Tau protein and prevent neuronal contacts from degenerating. In addition, her studies may reveal new Tau mediated pathogenic mechanisms at neuronal contacts. In summary, her studies will yield insight into the early molecular defects in the disease, therefore Alzheimer therapies that prevent neuronal death may be developed.

Het onderzoek van dr. Valerie Uytterhoeven is gefocust op het ontrafelen van moleculaire ziektemechanismen in de ziekte van Alzheimer. Vroeg in de ziekte, zelfs voor de diagnosestelling vinden er veranderingen plaats in de hersenen van patiënten met de ziekte van Alzheimer. Een belangrijke schakel vroeg in het ziekteproces, zijn de contacten tussen de vele zenuwen in onze hersenen. Deze zenuwcontacten verliezen tijdens het ziekteproces hun functie waardoor de communicatie tussen de zenuwen in de hersenen wordt lamgelegd met het afsterven van zenuwen tot gevolg. Het verlies van zenuwuiteinden is omkeerbaar maar het verlies van zenuwen niet daarom is het van cruciaal belangrijk dat er vroeg in de ziekte wordt ingegrepen. Specifiek richt het project van dr. Valerie Uytterhoeven zich tot het voorkomen van het afsterven van zenuwcontacten veroorzaakt door Tau proteïne, een aspect van de ziekte van Alzheimer waar men nog niet veel over weet. Haar studies zullen aantonen of het verhogen van een selectief type autofagie een nieuwe strategie kan zijn om toxisch Tau proteïne in zenuwuiteinden te verlagen. Haar studies zullen ook nieuwe Tau gemedieerde ziektemechanismen aan de zenuwuiteinden ontrafelen. Samengevat zal haar project ertoe leiden dat wetenschappers de defecten die vroeg in de ziekte van Alzheimer ontstaan beter begrijpen en deze wetenschap zal ons in staat stellen om geneesmiddelen voor de ziekte van Alzheimer te ontwikkelen die het afsterven van zenuwcontacten tegengaan.



**Prof. dr. Bernard Hanseeuw, PhD (UCLouvain)**

Université Catholique de Louvain

Cliniques Universitaires Saint-Luc

Avenue Hippocrate, 10

1200 Bruxelles, Belgium

[uclouvain.be/fr/instituts-recherche/ions/neur/the-louvain-aging-brain-lab.html](http://uclouvain.be/fr/instituts-recherche/ions/neur/the-louvain-aging-brain-lab.html)

[recherche-alzheimer@uclouvain.be](mailto:recherche-alzheimer@uclouvain.be)

[bernard.hanseeuw@uclouvain.be](mailto:bernard.hanseeuw@uclouvain.be)

### *Biochemical mechanisms of regional tau protein aggregation in the human brain*

Neuroscience research is limited by the difficulty of acquiring biological data on the living human brain. New imaging methods allow the visualization of brain pathologies, including tau protein aggregates, a hallmark of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders known as tauopathies. Mapping the anatomical distribution of tau pathology is important because the clinical symptoms depend on the brain regions affected. However, brain imaging does not provide a biochemical characterization of the pathology, which is essential for drug development.

Cerebrospinal fluid contains tau and other brain proteins. Using novel techniques such as high-resolution mass spectrometry, it is now possible to characterize proteins in cerebrospinal fluid collected *in vivo*. However, detailed analyses of tau biochemistry are rarely performed in patients because their clinical relevance has not yet been established.

We hypothesize that the anatomy of tauopathies, and thereby their clinical presentation, depends on specific biochemical alterations in the tau protein. We aim to identify novel tau biomarkers in cerebrospinal fluid to enable us to predict the anatomical distribution and progression of tau pathology. To achieve this aim, we will characterize tau in the cerebrospinal fluid of patients who have also received a positron emission tomography disclosing the regional distribution of tau aggregates in the brain.

By identifying biochemical mechanisms associated with extensive tau aggregation, we hope to open up new prognostic and therapeutic perspectives for neurodegenerative diseases. This novel, highly translational research approach, combining biochemical, anatomical, and clinical data, will accelerate the translation of basic science into clinical findings.

La recherche en neurosciences est limitée par la difficulté d'obtenir des données biologiques sur le cerveau humain vivant. De nouvelles méthodes d'imagerie permettent de visualiser certaines pathologies cérébrales, notamment les agrégats de protéines tau, l'un des signes caractéristiques de la maladie d'Alzheimer et d'autres maladies neurodégénératives appelées tauopathies. Cartographier la distribution régionale de la tauopathie est importante car les symptômes cliniques dépendent des régions cérébrales touchées. Cependant, l'imagerie cérébrale ne fournit pas de caractérisation biochimique de la pathologie, ce qui est pourtant essentiel pour développer des médicaments.

Le liquide céphalo-rachidien contient la protéine tau. En utilisant de nouvelles techniques telles que la spectrométrie de masse à haute résolution, il est désormais possible de caractériser les protéines dans le liquide céphalo-rachidien collecté *in vivo*. Cependant, des analyses biochimiques détaillées de la protéine tau n'ont que rarement été effectuées car leur pertinence clinique n'a pas encore pu être établie.



Nous émettons l'hypothèse que la distribution régionale des tauopathies, et donc leur présentation clinique, dépend d'altérations biochimiques spécifiques de la protéine tau. Notre objectif est d'identifier dans le liquide céphalorachidien des altérations biochimiques de la protéine tau prédictives de la distribution régionale des agrégats de protéine tau, telle que révélée in vivo par la tomographie à émission de positrons.

En identifiant les mécanismes biochimiques associés à l'étendue régionale de la tauopathie, nous espérons ouvrir de nouvelles perspectives pronostiques et thérapeutiques pour les maladies neurodégénératives. La mise en œuvre d'une nouvelle approche de recherche hautement translationnelle, combinant des données biochimiques, anatomiques et cliniques, accélérera la translation des neurosciences fondamentales en résultats cliniques.



**Dr. Aya Takeoka, PhD (KU Leuven-IMEC)**

Principal Investigator at NERF, a joint research initiative by imec, VIB and KU Leuven  
Assistant Professor, Department of Neuroscience @ KU Leuven, Belgium

+32 16 28 31 14

[aya.takeoka@nerf.be](mailto:aya.takeoka@nerf.be)

[www.nerf.be](http://www.nerf.be)

[twitter.com/TakeokaLab](https://twitter.com/TakeokaLab)

*Learning to walk without the brain: determining cellular signatures underlying age-dependent spinal cord plasticity*

Complete spinal cord injury to the mature nervous system leads to irreversible paralysis below lesion. However, adult rodents receiving a complete thoracic lesion just after birth demonstrate proficient hindlimb locomotion without input from the brain. How the spinal cord achieves such striking functionality remains unknown. In this study, we uncover age of injury-dependent divergent synaptic connectivity from interneurons to motor neurons. Adult injury prompts neurotransmitter phenotype switching of genetically specific excitatory interneurons to promote inhibition. In contrast, neonatal injury causes synaptic sprouting of the identical excitatory populations to motor neurons. Ablation of proprioceptive afferents that otherwise densely innervate these subsets of excitatory interneurons leads to neurotransmitter phenotype switch, and loss of glutamatergic phenotype after neonatal injury. Furthermore, genetically forcing neurotransmitter switch from excitation to inhibition abrogates autonomous locomotor functionality. Together, our study demonstrates that glutamatergic neurotransmitter phenotype maintained by proprioceptive afferents shapes spinal circuits to walk without the brain after neonatal injury.



**Dr. Lars Emil Larsen, PhD (UGent)**  
Postdoctoral Researcher  
4Brain/MEDISIP  
Ghent University  
Campus UZ  
Corneel Heymanslaan 10  
Entrance 36 - Ground floor  
9000 Gent, Belgium

*Closed loop precision therapy for epilepsy using photopharmacology*

Epilepsy is one of the most common neurological disorders with an estimated worldwide prevalence of 0.5-1%. With more than 30% of epilepsy patients being resistant to currently available medication, there is an urgent need for novel therapeutic options. In this preclinical research project, the use of photopharmacology is explored in rodent models of epilepsy. Photopharmacology is a type of precision therapy where the activity of drugs can be controlled with light. In contrast to traditional pharmacotherapy, photopharmacology allows activation of the drugs only WHERE and WHEN needed, limiting side effects otherwise associated with off-target and chronic drug exposure. Using machine learning, a type of artificial intelligence, an algorithm is designed for detection of seizures in real time based on electrographic recordings. Using this algorithm, photopharmacology will be integrated in a feedback driven closed-loop system, in which drugs are activated only WHERE and WHEN epileptic seizures are detected.

Epilepsie is een van de meest voorkomende neurologische aandoeningen met een geschatte prevalentie van 0,5-1% wereldwijd. Aangezien meer dan 30% van de epilepsiepatiënten resistent is tegen de momenteel beschikbare medicatie, is er een dringende behoefte aan nieuwe therapeutische opties. In dit preklinisch onderzoeksproject wordt het gebruik van fotofarmacologie onderzocht bij knaagdiermodellen voor epilepsie. Fotofarmacologie is een vorm van precisetherapie waarbij de activiteit van geneesmiddelen kan worden gecontroleerd met licht. In tegenstelling tot traditionele farmacotherapie maakt fotofarmacologie het mogelijk de geneesmiddelen alleen te activeren WAAR en WANNEER dat nodig is, waardoor bijwerkingen die anders geassocieerd zouden worden met off-target en chronische blootstelling aan geneesmiddelen, worden beperkt. Met behulp van artificiële intelligentie, wordt een algoritme ontworpen voor de detectie van aanvallen in real-time op basis van elektrografische opnamen. Met behulp van dit algoritme zal fotofarmacologie worden geïntegreerd in een feedback gestuurd, "closed-loop" systeem, waarbij medicijnen alleen worden geactiveerd WAAR en WANNEER epileptische aanvallen worden gedetecteerd.



**Prof. dr. Evelien Carrette, PhD (UGent-UZ Gent)**  
Beleidsmedewerker  
Neurologie - Neuroscience@U(Z)Gent  
Universitair Ziekenhuis Gent  
C. Heymanslaan 10  
9000 Gent, Belgium  
+32 9 332 45 40  
evelien.carrette@uzgent.be

*Novel interventions for patients with drug resistant epilepsy and cognitive decline: neuromodulatory effects of combined transcutaneous vagal nerve stimulation and cognitive therapy*

Cognitive impairment is a frequently occurring co-morbidity in patients with drug resistant epilepsy (DRE) resulting in a high burden of disease in these patients. Cognitive training (CT) aims to improve the impaired cognitive processing, building upon the remaining capacities and residual functions. Studies investigating the efficacy of CT in patients with DRE are limited but promising and have demonstrated significant improvement in attention, anterograde memory leading to subjective reports of improved everyday memory functioning. Transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) is a non-invasive neuromodulatory intervention targeting the locus coeruleus-noradrenergic system in the brain through auricular vagal nerve fibers. It has been demonstrated to be safe, efficacious and well tolerated in epilepsy patients. Cognitive effects of tVNS have been demonstrated in normal volunteers, showing amelioration in divergent thinking and better associative memory performance in older healthy people. We aim to combine CT and tVNS to enhance CT efficacy in DRE patients with cognitive impairment based on the innovative approach of so-called “targeted plasticity”, where dedicated and correctly timed neuromodulation, in this case tVNS, is combined with a specific training process.

Cognitieve problemen zijn een frequent voorkomende co-morbiditeit bij patiënten met moeilijk behandelbare epilepsie wat aanleiding geeft tot een hogere ziektelast bij deze patiënten. Cognitieve training (CT) probeert de aangetaste cognitieve processen te verbeteren, door in te werken op de overblijvende capaciteiten en functies. Studies die de efficiëntie van CT bij patiënten met moeilijk behandelbare epilepsie onderzoeken zijn nog vrij beperkt maar erg veelbelovend en toonden een significante verbetering in aandacht en geheugen wat aanleiding geeft tot de subjectieve vaststelling van verbeterd functioneren van het dagelijkse geheugen. Transcutane nervus vagus stimulatie (tVNS) is een niet-invasieve vorm van neuromodulatie die de locus coeruleus en het noradrenerge systeem in de hersenen probeert te beïnvloeden via de auriculaire takjes van de nervus vagus. Er werd al aangetoond dat dit een veilige, efficiënte en goed verdragen therapie is bij epilepsie patiënten. Cognitieve effecten van tVNS werden al aangetoond in gezonde vrijwilligers, waarbij er een verbetering werd aangetoond in het creatief denken en bij oudere gezonde ouderen kon een betere werking van het associatief leren vastgesteld worden. Binnen deze studie willen we CT en tVNS combineren om het effect van de CT bij patiënten met epilepsie en cognitieve problemen te gaan versterken door gebruik te maken van de innovatieve aanpak van de zogenaamde “targeted plasticity” waarbij zeer specifieke en vooral zeer precies getimedede neuromodulatie, in dit geval tVNS, wordt gecombineerd met een specifiek trainingsproces, in dit geval CT.



**Dr. Emanuel van den Broeke (UCLouvain)**  
Postdoctoral researcher, laboratory Algology (prof. André Mouraux),  
Institute of Neuroscience (IONS),  
division Systems and Cognition (COSY),  
UCLouvain, Brussels  
[www.nocions.org/emanuel-vandenbroeke](http://www.nocions.org/emanuel-vandenbroeke)

*The involvement of top-down facilitatory serotonergic pathways in placebo-induced pain hypersensitivity*

Pain can sensitize our central nervous system, resulting in an amplification of pain. There is considerable inter-individual variability in how much people sensitize to pain. The current project focusses on the role of psychological factors in the development of pain sensitization. More specifically, we aim to investigate if negative expectations about pain will increase pain sensitization and if this is dependent on the involvement of the neural pathways between the brain and spinal cord that uses the neurotransmitter serotonin. To induce a temporarily pain sensitization that lasts for a couple of hours we will apply painful electrical stimulation onto the forearm skin in healthy human volunteers. To induce negative expectations we will make our participants believe that the painful stimulation will become more painful after treating the skin with a substance that makes it more sensitive. In reality the substance does not do anything. To investigate the involvement of the serotonergic pathways we will give our participants before inducing the negative expectations and the application of the painful stimulation a serotonin blocker (or placebo). If negative expectations about pain indeed recruit serotonergic pathways, the serotonin blocker should prevent the increase in pain sensitization associated with the negative expectations. Investigating the role of psychological factors and the underlying pharmacological mechanisms in pain sensitization is very important, in particular for pain treatment.

Pijn kan ons centrale zenuwstelsel overgevoelig maken, wat leidt tot een versterking van de pijn. Er is een aanzienlijke interindividuele variabiliteit in de mate waarin mensen gevoeliger worden voor pijn. Het huidige project richt zich op de rol van psychologische factoren bij de ontwikkeling van deze pijn overgevoeligheid. Specifieker, we willen onderzoeken of negatieve verwachtingen over pijn de pijn overgevoeligheid kan versterken en of dit afhankelijk is van de betrokkenheid van de neurale paden tussen de hersenen en het ruggenmerg die gebruik maken van de neurotransmitter serotonine. Om een tijdelijke pijn overgevoeligheid op te wekken die een paar uur duurt, zullen we pijnlijke elektrische stimulatie toedienen op de huid van de onderarm bij gezonde vrijwilligers. Om negatieve verwachtingen te scheppen laten we de deelnemers geloven dat de pijnlijke stimulatie pijnlijker zal worden nadat de huid is behandeld met een stof die de huid gevoeliger maakt. In werkelijkheid doet deze stof niets. Om de betrokkenheid van serotonine te onderzoeken zullen we onze deelnemers vóór het induceren van de negatieve verwachtingen en de toediening van de pijnlijke stimulatie een serotonine-blokker (of placebo) geven. Als serotonine inderdaad een rol speelt, zou de serotonine-blokker de toename van de pijn overgevoeligheid die gepaard gaat met de negatieve verwachtingen moeten voorkomen. Onderzoek naar de rol van psychologische factoren en de onderliggende farmacologische mechanismen bij pijn overgevoeligheid is van groot belang, in het bijzonder voor de behandeling van pijn.



**Prof. Riëm El Tahry, MD, PhD (UCLouvain)**  
Chef de Clinique Adjointe  
Neurologie, Centre de référence pour l'épilepsie réfractaire  
+32 2 764 28 55  
Avenue Hippocrate 10  
1200 Brussels, Belgium  
+32 2 764 11 11  
[www.saintluc.be](http://www.saintluc.be)

### *Optimization Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy*

Epilepsy is the second most common chronic neurological disease, associated with stigma and high economic costs. Worldwide, 50 million people are affected by epilepsy, and one third do not respond to antiepileptic drugs. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) is the most common cause of epilepsy related mortality and it is second only to stroke in years of potential life lost. Refractory epilepsy patients should be referred for a pre-surgical evaluation, to identify and subsequently remove surgically the epileptogenic focus. If surgery is not possible, vagus nerve stimulation (VNS) can be offered as an adjunctive treatment. Despite a 30-years' experience in the use of VNS for epilepsy, the mechanisms of action of VNS remain to be fully elucidated. Nearly one third of patients do not respond to VNS, and very little is known about why this occurs. Moreover, up until now, the titration of VNS parameters is performed empirically, with current intensities raised until patient's tolerance or a clinical effect is reached. Our research group has as goal to improve VNS in refractory epilepsy. We aim (1) To investigate potential seizure biomarkers based on vagus nerve recordings (Vagus nerve electroneurogram, VENG) (2) To develop VENG based closed loop stimulation, (3) To characterize biomarkers of effective stimulation and central activation in VNS implanted patients in order to optimize therapy and follow up.

On animal experimental level, we have successfully designed and implemented a setup and method for recording of spontaneous activity of the vagus nerve and extracted seizure biomarkers from the vagus nerve in acute pentylentetrazol induced seizures. However, these biomarkers still need to be validated in a chronic epilepsy model. On patient level, we described how to record transcutaneous VNS induced laryngeal motor evoked potentials (LMEPs). Indeed, a possible approach to optimize VNS therapy consists in determining the fiber type carrying the VNS therapeutic effects, and to adjust the stimulation to the excitation properties of that given fiber type. This project has goal to use LMEPs as a potential read out of vagus nerve activation and show, despite its efferent character, its utility in epilepsy practice. In addition, we also study the dose effects of VNS on EEG connectivity and pupillometry, which we believe may reflect the activation of the noradrenergic system and its consequent cortical desynchronization as possible mechanism of action of VNS. At last, we are also studying the locus coeruleus anatomy and reactivity in VNS implanted patients, which is the main source of noradrenaline in the brain.

L'épilepsie est la deuxième maladie neurologique chronique la plus courante, actuellement toujours associée à un lourd stigma social et un coût économique élevé. A l'échelle mondiale, l'épilepsie affecte 50 millions de personnes, dont un tiers restant sans bénéfice clinique malgré l'usage d'antiépileptiques. La mort subite inattendue de l'épilepsie (Sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP) est la première cause de mortalité liée à l'épilepsie, et juste derrière les accidents neurovasculaires, une cause grave de nombre d'années potentielles de vie perdues. Ces patients épileptiques réfractaires doivent être référés vers une évaluation pré-chirurgicale, afin d'identifier la zone épileptogène pour résection. Lorsque la chirurgie n'est cependant pas possible, la VNS peut être proposée comme





traitement adjuvant. Or, malgré 30 ans d'utilisation dans cette indication, les mécanismes d'action de la VNS restent encore pleinement à élucider. En effet, près d'un patient sur trois ne répond pas à la VNS, et les raisons de cet échec thérapeutique restent mal comprises. A ce jour, la titration des paramètres VNS n'est de plus réalisée que de manière empirique, avec augmentation de l'intensité du courant électrique selon la tolérance du patient jusqu'à obtention de l'effet clinique recherché.

Notre laboratoire de recherche a pour but d'améliorer la VNS comme traitement de l'épilepsie réfractaire. Plus précisément, nous aspirons à: (1) identifier, chez les patients épileptiques chroniques, de potentiels biomarqueurs de crises imminentes, sur base de l'activité spontanée du nerf vague ; (2) développer, à partir de ces résultats, de la stimulation du nerf vague en boucle fermée ; (3) caractériser chez l'humain, des marqueurs de stimulation et d'efficacité clinique de la VNS. En ce qui concerne l'expérimentation animale, nous avons su développer et instaurer une méthode d'enregistrement de l'activité spontanée du nerf vague, permettant d'extraire des biomarqueurs de crises aiguës induites sous pentylentetrazol. Ces biomarqueurs doivent cependant encore être validés dans un modèle d'épilepsie chronique.

En ce qui concerne la recherche humaine auprès de patients épileptiques, nous avons décrit comment de manière transcutanée, enregistrer les potentiels évoqués moteurs laryngés (LEMPs) induits par la VNS. Parmi différentes approches visant à optimiser la thérapie par VNS, l'une d'elles consiste à déterminer quel type de fibres nerveuses sous-tend les effets thérapeutiques de la VNS. Si cette approche potentielle venait à aboutir, nous pourrions, grâce à cette méthode d'enregistrement in vivo, ajuster la titration VNS aux propriétés excitatoires de ces fibres données aux LMEPs individuels. Ainsi, ce projet a pour but d'utiliser les LMEPs comme fenêtre de visualisation potentielle de l'activation du nerf vague et de prouver, malgré son caractère périphérique efférent, l'utilité d'un tel marqueur dans la prise en charge de l'épilepsie.

De manière complémentaire, nous étudions également les effets dits « de dose » de la VNS, en particulier ses répercussions sur la connectivité EEG et la pupillométrie. Sur base de notre compréhension, ces paramètres biologiques refléteraient l'activation du système noradrénergique tout comme la désynchronisation corticale qui en découle, et dès lors, le possible mécanisme d'action de la VNS. Enfin, afin d'explorer l'origine de la variabilité de l'effet thérapeutique de la VNS, nous étudions l'anatomie et la réactivité du locus coeruleus chez les patients implantés d'une VNS, principale source de noradrénaline cérébrale.



**Dr. Eline Wauters, PhD (UAntwerpen-VIB)**  
Neurodegenerative Brain Diseases,  
VIB Center for Molecular Neurology,  
Laboratory of Neurogenetics,  
Institute Born-Bunge,  
University of Antwerp,  
Antwerp, Belgium

*Onset age variability in GRN-associated frontotemporal lobar degeneration: identification of a functional onset age modifier*

Mutations in the granulin gene (GRN) are a major cause of frontotemporal lobar degeneration (FTLD). A striking feature of these patients is the wide onset age variability, which can span up to 40 years within one family. Identifying onset age modifiers is of importance as they might represent targets for disease-delaying therapies. Currently, there are no cures for FTLD patients. The modifiers could also be relevant in the context of disease prognosis and genetic counselling.

We have used a family-based approach to identify onset age modifiers, starting from an extended Belgian founder family segregating a GRN mutation. Patients of the family have onset ages ranging from 45 to 80 years. In this family, we have identified a genomic locus that affects the onset age.

This project aims to identify the functional onset age modifier gene and variant within this locus, and to extend the findings to international patient cohorts. We will perform a high-throughput screen to prioritize functional variants within the locus, expression analyses on brain material and lymphoblast cell lines, and cellular assays in induced pluripotent stem cell-derived cortical neurons of carriers of the GRN founder mutation to study the effect of candidate modifier genes and variants. We will investigate the modifier variant in extended international patient cohorts. Such a genetic epidemiological characterization will be relevant for possible applications in a clinical setting.

Mutaties in het granuline gen (GRN) zijn een belangrijke oorzaak van frontotemporale lobaire degeneratie. Opvallend is de grote variabiliteit van de aanvangsleeftijd van de ziekte, die 40 jaar kan verschillen tussen patiënten van één familie. De identificatie van modifierende factoren die deze leeftijd beïnvloeden, kan een belangrijke stap zijn in de richting van een ziekte-modifierende therapie. Momenteel zijn zo'n therapieën niet beschikbaar. De modifiers kunnen ook relevant zijn in de context van prognose en genetische counseling.

Via een familie-gebaseerde studie in een uitgebreide Belgische founder stamboom waarin een GRN mutatie segregiert met de ziekte, hebben we genomische locus geïdentificeerd die de aanvangsleeftijd beïnvloedt. Patiënten van deze familie hebben aanvangsleeftijden tussen de 45 en 80 jaar.

Dit project heeft als doel om het functionele modifier gen en variant in deze locus te identificeren, en om de vindingen uit te breiden naar internationale patiëntengroepen. We zullen een screening uitvoeren om functionele varianten in de locus te prioriteren. We zullen ook expressiestudies doen op hersenmateriaal en lymfoblast cellijnen, en cellulaire assays in geïnduceerde pluripotente stamcel-afgeleide corticale neuronen van dragers van de GRN founder mutatie. Karakterisatie van de modifier variant in uitgebreide internationale patiëntengroepen zal relevant zijn voor mogelijke toepassingen in een klinische setting.



**Prix scientifiques de la F.M.R.E.**

**Wetenschappelijke prijzen  
van de G.S.K.E.**

**2020**



**Vicomtesse/Burggravin Valine de Spoelberch**

**€ 100.000**

**Prof. dr. Peter Vangheluwe, PhD (KU Leuven)**

*Neuroprotection by lysosomal transport mechanisms in Parkinson's disease*



**UCB-award**

**€ 100.000**

**Prof. dr. Bart De Strooper, MD, PhD (KU Leuven)**

*The study of initial cellular phase of Alzheimer's disease*



**Ernest Solvay**

**€ 25.000**

**Prof. dr. Benoit Vanhollebeke, PhD (ULB)**

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



**Janine et Jacques Delruelle**

**€ 12.500**

**Prof. dr. Vincent Timmerman, PhD (UAntwerpen)**

*Unravelling the novel molecular pathways contributing to distal hereditary motor neuropathy caused by mutant HSPB8 with the aim to identify potential therapeutic targets*

## Abstracts



Prof. Peter Vangheluwe (KU Leuven)  
Laboratory of Cellular Transport Systems, Department of Cellular and Molecular Medicine,  
Campus Gasthuisberg ON1bis, KU Leuven  
Herestraat 49/802  
3000 Leuven, Belgium  
+32 16 33 07 20  
[peter.vangheluwe@kuleuven.be](mailto:peter.vangheluwe@kuleuven.be)

*Neuroprotection by lysosomal transport mechanisms in Parkinson's disease –  
Research towards a potential treatment of Parkinson disease*

Worldwide more than six million people suffer from Parkinson's disease, one of the most frequent neurodegenerative diseases. Patients exhibit motor symptoms like tremors, instability and difficulties with walking. So far, the cause and mechanisms underlying Parkinson's disease remain incompletely understood. With basic research we investigate the molecular mechanisms of Parkinson's disease to develop better therapies that prevent the root cause of the disease.

Nerve cells critically depend on lysosomes to degrade obsolete, damaged or toxic proteins and mitochondria. Lysosomes are acidic compartments in cells that function as recycling centers converting waste into useful building blocks. Lysosomes are disturbed in Parkinson's disease, which contributes to the accumulation of proteins and defective mitochondria. This may contribute to the loss of the dopaminergic neurons leading to the typical motor symptoms in the disease.

Mutations in the lysosomal transport systems ATP13A2 and ATP10B lead to Parkinson's disease, but the transport function and role of ATP13A2 and ATP10B in the lysosomes remained unknown. Our research has shown that ATP13A2 exports polyamines, whereas ATP10B removes the lipids phosphatidylcholine and glucosylceramide out of the lysosome. When these transporters are disturbed, polyamines or lipids accumulate in lysosomes, which leads to lysosomal swelling and cell death, a process that can cause Parkinson's disease. Our breakthroughs offer new therapeutic opportunities to restore defective lysosomes as a treatment for Parkinson's disease. These strategies will be further developed in collaboration with industrial partners and the M. J. Fox Foundation.

Wereldwijd lijden meer dan zes miljoen mensen aan de ziekte van Parkinson, één van de meest voorkomende neurodegeneratieve aandoeningen. Patiënten vertonen motorische symptomen zoals tremors, instabiliteit en moeite met lopen. Het mechanisme dat aan de basis ligt van het ontstaan van de ziekte van Parkinson is nog onvoldoende gekend. Basisonderzoek naar de moleculaire oorzaak van de ziekte van Parkinson is daarom essentieel om een nieuwe en meer gerichte therapie te ontwikkelen die de oorzaak van de ziekte onderdrukt.

Zenuwcellen hangen sterk af van lysosomen voor de verwijdering van beschadigde of toxische eiwitten en mitochondriën. Lysosomen zijn zure compartimenten in een cel die functioneren als recyclage centra die afvalstoffen omzetten naar nieuwe bouwstenen voor de cel. Bij de ziekte van Parkinson is de werking van de lysosomen verstoord waardoor eiwitten en beschadigde mitochondriën opstapelen. Dit gebeurt voornamelijk in de



dopaminerge zenuwcellen die verantwoordelijk zijn voor de controle van onze bewegingen, waardoor ze afsterven en er bewegingsstoornissen ontstaan.

Mutaties in de lysosomale transportsystemen ATP13A2 en ATP10B leiden tot de ziekte van Parkinson, maar hun transportfunctie in de lysosomen was ongekend. Ons onderzoek heeft aangetoond dat ATP13A2 polyamines uit de lysosomen verplaatst, terwijl ATP10B de lipiden fosfatidylcholine en glucosylceramide uit de lysosomen verwijdert. Wanneer deze transporters defect zijn, stapelen polyamines of lipiden in de lysosomen op wat leidt tot lysosomale zwelling en celdood, een proces dat kan leiden tot de ziekte van Parkinson. Onze baanbrekende inzichten bieden nieuwe therapeutisch mogelijkheden om defecte lysosomen te herstellen als behandeling voor de ziekte van Parkinson. Deze pistes worden samen met een industriële partner en de M. J. Fox Foundation verder ontwikkeld.



**Prof. dr. Bart De Strooper, MD, PhD (KU Leuven)**  
VIB Center for Brain and Disease Research  
Herestraat 49  
3000 Leuven, Belgium  
+32 495 77 10 44  
Bart.Destrooper@vib.be

*The study of initial cellular phase of Alzheimer's disease*

The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer disease provides a simple linear model for the pathogenesis of AD with accumulation of the amyloid peptide **A $\beta$  causing** Tau-tangle pathology and resulting in neuronal dysfunction and cell death. The genetic mutations causing familial Alzheimer disease support partially such a model. The hypothesis does however not explain the cause of A $\beta$  toxicity, the relation between A $\beta$  and Tau pathology, the cause of neuronal death, and why amyloid deposition is not correlated with dementia. The hypothesis also does not take into account the long time lag between the biochemical phase i.e. the appearance of amyloid plaques and neuronal tangles and the ultimate clinical phase, i.e. the manifestation of dementia. We propose an intermediary, cellular phase of AD to suggest a complex disease process triggered by A $\beta$  that involves cycles of action and reaction involving all cells of the brain, i.e. neurons, but also microglia, astroglia, oligodendrocytes, and the cells from the vasculature. The complex genetics of Alzheimer's Disease supports this model and suggests several molecular pathways and cell types that regulate this cellular response and determine in that way the resilience or sensitivity of individuals to the biochemical lesions in AD. We expect that better understanding of this preclinical phase will lead to completely new ways of diagnosing and treating Alzheimer's disease, with more focus on prevention of dementia itself.

Further reading

Sierksma, A., Escott-Price, V. and De Strooper, B. (2020) 'Translating genetic risk of Alzheimer's disease into mechanistic insight and drug targets', *Science*, 370(6512). doi: 10.1126/science.abb8575.

Chen, W. T. et al. (2020) 'Spatial Transcriptomics and In Situ Sequencing to Study Alzheimer's Disease', *Cell*, 182(4), pp. 976-991.e19. doi: 10.1016/j.cell.2020.06.038.



**Prof. dr. Benoit Vanhollebeke, PhD (ULB)**  
Professor and Welbio Investigator  
Laboratory of Neurovascular Signaling  
<http://nvasc.ulb.be/vanhollebekelab/>  
ULB Neuroscience Institute (UNI)  
Department of Molecular Biology  
Université libre de Bruxelles (ULB), Belgium  
T +32 2 650 97 61  
F +32 2 650 97 67

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

Brain endothelial cells are endowed with a set of molecular and metabolic adaptations that stringently orchestrate the molecular and cellular transit between the brain and the circulatory system. These adaptations constitute the blood-brain barrier (BBB) and are pivotal to brain homeostasis and protection. Accordingly, BBB dysfunction is a unifying hallmark of many neurological disorders, including stroke, epilepsy, and neurodegeneration. In addition, through its neuroprotective function, the BBB represents the main obstacle for CNS drug delivery. There has therefore been an unrelenting interest in identifying methods to control BBB in health and disease.

Notably, the BBB is not genetically hardwired, but instead results from ongoing neurovascular communications between the CNS endothelial cells and the multiple other components of the neurovascular unit (pericytes, glial cells, neurons, ...). Our project aims to shed light on these communications, and, by raising our understanding to the mechanistic level, to identify transformative therapeutic strategies for human brain disorders.

Les cellules endothéliales cérébrales acquièrent un ensemble d'adaptations moléculaires et métaboliques qui orchestrent rigoureusement les échanges moléculaires et cellulaires entre le cerveau et le système circulatoire. Ces adaptations forment la barrière hémato-encéphalique (BHE) et sont essentielles à l'homéostasie et à la protection du cerveau. Un dysfonctionnement de la BHE est associé à de nombreuses maladies neurologiques, notamment les accidents vasculaires cérébraux, l'épilepsie, et les maladies neurodégénératives. En outre, de par sa fonction neuroprotectrice, la BHE représente le principal obstacle à l'administration de médicaments dans le système nerveux central. L'identification de nouvelles approches permettant de contrôler la perméabilité de BHE revêt donc une importance particulière. La BHE résulte de communications neurovasculaires entre les cellules endothéliales et les multiples autres composants de l'unité neurovasculaire (péricytes, cellules gliales, neurones,...). Notre projet vise, par la compréhension approfondie de ces communications, à identifier des stratégies thérapeutiques nouvelles pour diverses maladies neurologiques.





**Prof. dr. Vincent Timmerman, PhD (UAntwerpen)**  
Peripheral Neuropathy Research Group  
University of Antwerp - CDE  
Parking P4, Building V, Room 1.30  
Universiteitsplein 1  
2610 Antwerpen, Belgium  
+32 3 265 10 24  
[vincent.timmerman@uantwerpen.be](mailto:vincent.timmerman@uantwerpen.be)

*Unravelling the novel molecular pathways contributing to distal hereditary motor neuropathy caused by mutant HSPB8 with the aim to identify potential therapeutic targets*

Charcot-Marie-Tooth disease (CMT) is an inherited disorder of the peripheral nervous system. Individuals with CMT have progressive weakening of the lower legs, deformities of the hands and feet, but also experience pain and fatigue. During the GSKE/FMRE project we not only investigated a mouse model for CMT, but also made use of nerve cells derived from induced pluripotent stem cells of CMT patients. This was necessary to find relevant biological mechanisms leading to nerve degeneration, and with the ambition to select biomarkers and promising therapeutic targets. We have been able to link known mutations to autophagy and also link them to the mitochondria. An RNA-based therapy was developed with the aim of suppressing the expression of a CMT-associated protein. This research will accelerate therapy development and advance the first therapies to the clinical stage for CMT.

De ziekte van Charcot-Marie-Tooth (CMT) is een erfelijke aandoening van het perifeer zenuwstelsel. Personen met CMT hebben een progressieve verzwakking in onderbenen, misvormingen van handen en voeten maar ervaren ook pijn en vermoeidheid. Tijdens het GSKE/FMRE project hebben we niet enkel een muismodel voor CMT onderzocht, maar ook gebruik gemaakt van zenuwcellen bekomen vanuit geïnduceerde pluripotente stamcellen van CMT patiënten. Dit was nodig om relevante biologische mechanismen te vinden die leiden tot zenuwdegeneratie, en met de ambitie om biomerkers en veelbelovende therapeutische doelen te selecteren. We hebben gekende mutaties kunnen koppelen aan autofagie en ook een verband kunnen leggen met het mitochondrium. Een RNA gebaseerde therapie werd ontwikkeld met als doel de expressie van een met CMT-geassocieerd eiwit te onderdrukken. Dit onderzoek zal de therapieontwikkeling versnellen en de eerste therapieën voor CMT naar het klinisch stadium brengen.



Lauréats pour les  
prix scientifiques de la F.M.R.E.  
sur base des publications

Laureaten voor de  
wetenschappelijke prijzen  
van de G.S.K.E. op basis van  
publicaties

2021



**Ernest Solvay**

**€ 25.000**

**Dr. Ryohei Iwata, DVM, PhD (KU Leuven)**

*Mitochondria dynamics in postmitotic cells regulate neurogenesis (Science)*



**CBC Banque**

**€ 15.000**

**Prof. dr. Bernard Hanseeuw, PhD (UCLouvain)**

*Amyloid, Tau, and Cognition in Preclinical Alzheimer Disease A Longitudinal Study (JAMA Neurology)*



**Janine et Jacques Delruelle**

**€ 12.500**

**Dr. Anke Van der Perren, PhD (KU Leuven)**

*The structural differences between patient-derived  $\alpha$ -synuclein strains dictate characteristics of Parkinson's disease, multiple system atrophy and dementia with Lewy bodies (Acta Neuropathologica)*

## Abstracts



**Dr. Ryohei Iwata, DVM, PhD (KU Leuven)**  
VIB KU Leuven Center for Brain & Disease Research  
Department of Neurosciences, O&N4  
Herestraat 49 box 602  
3000 Leuven, Belgium  
ryohei.iwata@kuleuven.vib.be  
iwataryohei@gmail.com

*Mitochondrial Dynamics in Postmitotic Cells Regulate Neurogenesis (Science (2020), 369:858-862)*

During brain development, neural stem cells undergo either self-renewal or differentiation into neurons. The fine balance of this fate decision is critical for normal brain development, as its alterations can lead to severe brain malformation and dysfunction. When and how cell fate decisions occur is considered a major mystery in developmental and cell biology. Here we focused on the link between mitochondrial dynamics, by which mitochondria undergo balanced fission or fusion, and neuronal fate decisions. We developed a new method to study mitochondrial dynamics in mouse or human neural stem cells of the cerebral cortex. This revealed first that cells destined to become neurons display fragmented mitochondria, due to high levels of fission, while self-renewing daughter cells display tubular mitochondria, due to high levels of fusion. We then manipulated the levels of mitochondrial fusion and fission, both in vitro and in vivo. We found that increasing the levels of mitochondrial fusion led to increased stem cell self-renewal, while increasing the levels of fission led to increased differentiation.

Importantly, the influence of mitochondria dynamics on cell fate was restricted to the first few hours following mitosis of the neural stem cells. These data thus reveal the existence of a critical period of plasticity of neuronal commitment. Intriguingly, we observed that this period of fate plasticity was doubled in human cells compared with mouse cells, which could be linked to the higher self-renewal capacity of the human cells. Finally, we discovered that mitochondria dynamics controls neurogenesis through the activation of the REDOX sensor Sirtuin-1 deacetylase. This study demonstrates the critical instructive role of mitochondria during neurogenesis, in direct link with human brain evolution but also diseases. Indeed, while mitochondrial diseases are typically thought to be linked to metabolic dysfunction, our data strongly suggest that neuronal fate itself could be altered in these clinical conditions, but also modulated by pharmacological targets such as Sirtuins.



**Prof. dr. Bernard Hanseeuw, PhD (UCLouvain)**

Université Catholique de Louvain

Cliniques Universitaires Saint-Luc

Avenue Hippocrate, 10

1200 Bruxelles, Belgium

[uclouvain.be/fr/instituts-recherche/ions/neur/the-louvain-aging-brain-lab.html](http://uclouvain.be/fr/instituts-recherche/ions/neur/the-louvain-aging-brain-lab.html)

[recherche-alzheimer@uclouvain.be](mailto:recherche-alzheimer@uclouvain.be)

[bernard.hanseeuw@uclouvain.be](mailto:bernard.hanseeuw@uclouvain.be)

*Amyloid, Tau, and Cognition in Preclinical Alzheimer Disease: A Longitudinal Study (JAMA Neurology)*

### Key Points

#### Question

Is cognitive decline associated with amyloid- $\beta$  or tau tangles accumulation?

#### Findings

In this prospective cohort study that included 60 normal older adults with repeated positron emission tomography measures, the rate of tau accumulation in the inferior temporal neocortex was associated with the rate of cognitive decline. Amyloid accumulation was associated with subsequent tau accumulation, and this sequence of successive amyloid and tau changes in neocortex was found to mediate the association of initial amyloid with final cognition, measured 7 years later.

#### Meaning

Amyloid positron emission tomography is useful to detect early Alzheimer pathology; repeated tau positron emission tomography is useful to track disease progression.

### Points clés

#### Question

Le déclin cognitif est-il associé à l'accumulation de plaques amyloïdes- $\beta$  ou d'enchevêtrements de protéine tau ?

#### Observations

Dans cette étude prospective qui comprenait 60 personnes âgées cliniquement normales avec des mesures répétées par tomographie par émission de positons, le taux d'accumulation de tau dans le néocortex temporal inférieur était associé au taux de déclin cognitif. L'accumulation d'amyloïde était associée à une accumulation ultérieure de tau, et cette séquence de changements successifs d'amyloïde et de tau dans le néocortex médiait l'association existant entre la mesure initiale de l'amyloïde et la cognition finale, mesurée 7 ans plus tard.

#### Signification

La tomographie par émission de positons amyloïde est utile pour détecter précocement une pathologie d'Alzheimer; La tomographie par émission de positons tau répétée plusieurs fois au cours du temps est utile pour suivre la progression de la maladie.



**Dr. Anke Van der Perren, PhD (KU Leuven)**  
Postdoctoral Researcher,  
Laboratory for Neurobiology and Gene Therapy  
Department of Neurosciences – KU Leuven  
Herestraat 49 – Bus 1023,  
3000 Leuven, Belgium  
[anke.vanderperren@kuleuven.be](mailto:anke.vanderperren@kuleuven.be)  
[www.parkinsonresearch.be](http://www.parkinsonresearch.be) – [www.lvvc.be](http://www.lvvc.be)

*The structural differences between patient-derived  $\alpha$ -synuclein strains dictate characteristics of Parkinson's disease, multiple system atrophy and dementia with Lewy bodies (Acta Neuropathologica)*

### A protein mystery of three brain diseases

The presence of  $\alpha$ -synuclein protein deposits in the brain is characteristic for three different diseases: Parkinson's disease (PD), multiple system atrophy (MSA) and dementia with Lewy bodies (DLB). Although these disorders are part of the same family, they are clinically and pathologically very different. Parkinson's disease affects around two percent of the population over 60. The condition manifests itself mainly in motor problems. Dementia with Lewy bodies is less common, but is still the second most common form of dementia, after Alzheimer's disease. Multiple system atrophy is a rare but extremely aggressive disease for which there is virtually no treatment.

How the accumulation of one particular  $\alpha$ -synuclein protein in the brain is at the basis of three very different age-related conditions was unclear. In collaboration with our colleagues from the French National Centre for Scientific Research (CNRS) and Imperial College London, we isolated the  $\alpha$ -synuclein protein from brain tissue of deceased PD, MSA and DLB patients. We multiplied this protein with a technique that was specifically designed for this purpose. Next, the different protein shapes were carefully studied in the lab and introduced in lab animals to simulate the disease processes. We were able to identify two shapes of the protein: a helical one in MSA and Parkinson's disease and a cylindrical one in DLB. The shape also determined the severity of the disease symptoms: in MSA the symptoms occurred more quickly and aggressively, while in DLB they were more moderate. For the first time, we have been able to identify different shapes of  $\alpha$ -synuclein protein deposits in patients. Depending on the shape, a different disorder and, thus, a different clinical picture occurs. In time, we hope that we will be able to detect these harmful protein shapes and that a specific treatment can be found to slow down or even stop the disease process.

### Het eiwitraadsel van drie hersenziekten

De aanwezigheid van alfa-synucleïne eiwitopstapelingen in de hersenen is kenmerkend voor drie verschillende aandoeningen: de ziekte van Parkinson (PD), meervoudig systeematrofie (MSA) en dementie met Lewy bodies (DLB). Al behoren deze ziekten tot dezelfde familie, onderling zijn er behoorlijk grote verschillen op klinisch en pathologisch vlak. De ziekte van Parkinson treft zo'n twee procent van de bevolking boven de 60 jaar. Deze aandoening uit zich vooral in motorische klachten. Dementie met Lewy bodies komt minder vaak voor, maar is desalniettemin de tweede meest voorkomende vorm van dementie, na de ziekte van Alzheimer. Meervoudig systeematrofie is een zeldzame, maar zeer agressieve ziekte, waarvoor zo goed als geen behandeling bestaat. Hoe de opstapeling van één eiwit alfa-synucleïne in de hersenen aan de basis ligt van drie heel verschillende ouderdomsgebonden aandoeningen was een raadsel. Om dit te onderzoeken isoleerden we het eiwit alfa-synucleïne uit hersenweefsel van overleden PD-, MSA- en DLB-patiënten en vermenigvuldigden we dit eiwit met een specifiek hiervoor ontwikkelde techniek. Vervolgens werden de verschillende eiwitvormen zorgvuldig bestudeerd in het laboratorium en ingebracht bij proefdieren om de ziekteprocessen na te bootsen. We konden twee eiwitvormen



onderscheiden. Bij MSA en de ziekte van Parkinson is die spiraalvormig, bij DLB is de eiwitvorm cilindrisch. Deze vorm bepaalt ook de ernst van de ziekteverschijnselen: bij de MSA-vorm treden de symptomen sneller en agressiever op, terwijl die bij DLB meer bescheiden zijn. Voor het eerst konden we bij patiënten verschillende vormen van alfa-synucleïne eiwitaggregaten vaststellen. Afhankelijk van de vorm treedt een andere aandoening en dus ook een ander ziektebeeld op. Op termijn hopen we dat deze schadelijke eiwitopstapelingen kunnen worden opgespoord en dat een specifieke behandeling het ziekteproces kan vertragen of zelfs stoppen.