



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

2022

Conférence/Conferentie

par/door prof. Pascal Derkinderen,

Univeristé de Nantes/Universiteit van Nantes (FR),

Département de Neurologie et Inserm U1235/ Departement
Neurologie en Iserm U1235,

MD en Neurologie/in Neurologie,

PhD en Neuropharmacologie Moléculaire et Cellulaire/
in Moleculaire en Cellulaire neurofarmacologie.



Prix/Prijs Vicomtesse/Burggravin Valine de Spoelberch 2022
€ 100.000

Prof. Bommer Guido, MD, PhD – UCLouvain - Institut de Duve

Parkinson's disease protein PARK7 prevents metabolite and protein damage caused by a glycolytic metabolite

PNAS (Proceedings of the National Academy of Science USA)



Prix/Prijs Fonds Ernest Solvay 2022
€ 25.000

Walgrave Hannah, PhD Student in Biomedical Sciences – VIB - KU Leuven

Restoring miR-132 expression rescues adult hippocampal neurogenesis and memory deficits in Alzheimer's disease

Cell Stem Cell



Prix/Prijs Janine & Jacques Delruelle 2022
€ 12.500

Dr. Bertoglio Daniele, PhD – UAntwerpen - MICA

Development of a ligand for in vivo imaging of mutant huntingtin in Huntington's disease

Science Translational Medicine

Abstracts

Prix/Prijz Vicomtessse/Burggravin Valine de Spoelberch 2022



Prof. Bommer Guido, MD, PhD – UCLouvain - Institut de Duve
Faculté de médecine et médecine dentaire
Institut de Duve
Biochimie-Recherche métabolique - BCHM
Avenue Hippocrate 75/B1.75.08
1200 Woluwe-Saint-Lamber
guido.bommer@uclouvain.be

Parkinson's disease protein PARK7 prevents metabolite and protein damage caused by a glycolytic metabolite

PNAS (Proceedings of the National Academy of Science USA)

SUMMARY

Parkinson's disease is a common neurodegenerative disease, but we still do not understand why it develops. We have discovered that some familial forms of Parkinson's disease are caused by damage of molecules that occurs when cells break down sugar. We are currently trying to understand how this type of damage might contribute to the development of Parkinson's disease.

It remains unclear why Parkinson's disease develops.

Parkinson's disease is a slowly progressive, severe neurodegenerative disease. We know that specific cells in the brain die, and that specific proteins aggregate, but we do not understand why these changes occur in some patients and not in many other persons. It has long been suspected that the accumulation of molecular damage during a lifetime might contribute to the development of Parkinson's disease. However, it is unclear what these changes might be.

The gene PARK7 is inactivated in rare early-onset cases of Parkinson's disease, but its function remains enigmatic.

Most cases of Parkinson's disease occur in patient over 55 years of age, but sometimes the disease occurs much earlier. Some of these 'early-onset' cases are due to mutations in specific genes. One of this genes is called PARK7. Despite more than 2000 publication on PARK7, the function of the enzyme encoded by the PARK7 gene still remained elusive.

PARK7 protects cells from damage caused by the metabolism of sugar

We have discovered that PARK7 prevents damage caused by a reactive compound that forms in all cells that metabolize a specific sugar called glucose. Many cells in our body and in particular the brain rely on glucose as their energy supply. Glucose is broken down in cells in a series of chemical reactions leading to smaller and smaller fragments. One of the things that we have discovered it that one of these fragments (1,3-bisphosphoglycerate) gets spontaneously converted to an extremely reactive compound (cyclic 1,3-phosphoglycerate) that had never been described and that can damage proteins (i.e. the workhorses of a cell) and metabolites (i.e. small molecules that form when our body breaks down or produces more complex structures). Our other discovery is that PARK7

destroys the reactive compound and thereby prevents the damage. PARK7 function is extremely conserved, given that the inactivation of PARK7 in flies, mice and human cell lines leads to the accumulation of similarly damaged metabolites or proteins. Furthermore, the function of PARK7 in human cells can be replaced when we reintroduce related proteins from yeast or bacteria.

Why is this relevant ?

We have identified the origin of one type of damage that is formed almost universally in all cells, and which can be prevented by the enzyme PARK7. This finding might lead to the development of pharmacological or dietary interventions that help patients with PARK7 defects.

PARK7 is easily inactivated by oxidative stress that can develop for many reasons. This suggests that loss of PARK7 function and accumulation of a similar type of damage might be responsible for the formation of Parkinson's disease in a wider range of patients. As a consequence, it is conceivable that the above-mentioned pharmacological or dietary interventions might also work for these patients.

We discovered that a metabolite from glycolysis (i.e. the central way how cells break down sugar) causes damage that likely causes Parkinson's disease. It is quite rare that fundamental aspects of key metabolic pathways are being discovered. It is even rarer that these findings have direct implications for a complex human disease.

RÉSUMÉ

La maladie de Parkinson est une maladie très mais dont on ne sait toujours pas ce qui fait qu'elle se développe. Nous avons découvert qu'une forme familiale de cette maladie est causée par le manque de destruction d'un métabolite toxique formé à partir de glucose.

Background

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative grave qui se développe le plus souvent chez la personne âgée. On sait que, dans cette maladie, certaines cellules du cerveau meurent et que certaines protéines spécifiques s'agrègent (c'est-à-dire qu'elles forment des précipités), mais on ne sait pas ce qui fait que ces changements se produisent. Même s'il existe des traitements plus ou moins efficaces, aucun d'entre eux ne cible les mécanismes sous-jacents, tout simplement parce que ces mécanismes ne sont pas connus. On soupçonne depuis longtemps que l'accumulation de dommages moléculaires au cours de la vie pourrait contribuer au développement de la maladie de Parkinson. Cependant, on ne sait pas quels pourraient être ces changements.

Ce que nous avons découvert

Dans de rares cas, la maladie de Parkinson se développe beaucoup plus tôt au cours de la vie. Certains de ces cas dit 'précoces' sont dûs à des mutations dans des gènes spécifiques, dont un s'appelle PARK7. Nous avons découvert que PARK7 prévient les dommages causés par une molécule très réactionnelle qui se forme dans toutes les cellules au cours du métabolisme du glucose, principal sucre de notre organisme. Le glucose est décomposé (métabolisé) dans nos cellules par une voie métabolique appelée « glycolyse ». Cette voie métabolique est la principale voie utilisée par les cellules pour générer de l'énergie. Elle consiste en une série de réactions chimiques qui décomposent le glucose en le convertissant successivement en une série de métabolites intermédiaires de taille de plus en plus petite. L'une des choses que nous avons découvertes, c'est qu'un de ces intermédiaires (le 1,3-bisphosphoglycérate) **se transforme spontanément en un composé extrêmement réactif** (le 1,3-phosphoglycérate cyclique) qui n'avait jamais été décrit dans la littérature scientifique. Nous avons trouvé également que ce **composé endommage les protéines** (les « bonnes-à-tout-faire » de nos cellules) ainsi que de nombreux métabolites (c'est-à-dire de petites molécules qui servent de pièces pour fabriquer entre autres les protéines). Notre troisième découverte est que l'enzyme **PARK7 détruit ce composé extrêmement réactif** et l'empêche ainsi d'occasionner des dommages aux protéines et aux métabolites. L'activité de PARK7 est

extrêmement conservée, étant donné que l'inactivation de PARK7 chez les mouches, les souris et dans des lignées cellulaires humaines conduit de la même manière à l'accumulation de métabolites ou de protéines endommagés.

Pourquoi est-ce que c'est intéressant ?

Nous avons identifié le mécanisme précis d'un nouveau type de dommage moléculaire qui survient dans pratiquement toutes les cellules du monde vivant et nous avons trouvé que ce dommage peut être prévenu par l'enzyme PARK7. Cette découverte pourrait conduire au développement de médicaments ou à l'établissement d'un régime permettant de soigner les patients porteurs de mutations dans le gène PARK7. PARK7 est facilement inactivé par un stress oxydatif qui peut être déclenché par de multiples causes. L'inactivation de l'enzyme PARK7 pourrait donc être responsable du développement de la maladie de Parkinson chez d'autres patients que ceux qui ont des mutations dans le gène Park7. Il est donc possible que ces cas puissent être soignés à l'aide d'approches thérapeutiques similaires à celles développées pour la déficience génétique en Park7. Nous avons découvert qu'un métabolite de la glycolyse occasionne des dommages susceptibles de provoquer la maladie de Parkinson. Il est exceptionnel, de faire de nos jours, une découverte aussi fondamentale pour un sujet qui a été tant étudié dans le passé.

SAMENVATTING

De ziekte van Parkinson is een frequente neurodegeneratieve ziekte, maar men verstaat nog niet hoe de ziekte ontstaat. Recent ontdekten we dat een erfelijke vorm van de ziekte wordt veroorzaakt door schade vanuit het suikermetabolisme aan diverse celstructuren. Momenteel trachten we te begrijpen hoe deze schade tot de ziekte van Parkinson zou kunnen leiden.

Het ontstaan van de ziekte van Parkinson is onduidelijk.

De ziekte van Parkinson is een progressieve neurodegeneratieve aandoening die ernstige symptomen veroorzaakt. Men weet dat bepaalde hersencellen afsterven en bepaalde eiwitten in de hersenen neerslaan, maar waarom weet men niet. Men vermoedt dat dit het gevolg is van de opstapeling van moleculaire schade in de loop van het leven, maar de precieze aard van deze schade was tot nu toe niet duidelijk.

Het PARK7-gen is geïnactiveerd in zeldzame erfelijke gevallen van Parkinson op jonge leeftijd. Het functie van dit gen bleef een raadsel.

De ziekte van Parkinson begint meestal na 55 jaar, maar in sommige gevallen beginnen de symptomen op veel jongere leeftijd. Deze gevallen kunnen veroorzaakt worden door een erfelijke inactivering van bepaalde genen. Een van deze genen heet PARK7, en produceert het PARK7-enzym. De functie van dit enzym bleef onbekend, ondanks meer dan 2000 publicaties over dit onderwerp.

PARK7 beschermt cellen tegen schade vanuit het suikermetabolisme

Recent ontdekten we PARK7 ons beschermt tegen schade vanuit het suikermetabolisme. De suiker glucose wordt continu in onze cellen afgebroken om ze van energie te voorzien. Vooral hersencellen zijn sterk afhankelijk van glucose voor hun energiebehoefte. Glucose wordt in verschillende tussenstappen afgebroken tot steeds kleinere deeltjes. Een van deze deeltjes (1,3-bisfosfoglyceraat) kan zich echter spontaan omvormen tot een zeer reactieve stof (cyclisch 1,3-fosfoglyceraat) die nooit eerder beschreven is. Deze reactieve stof kan metabolieten en eiwitten (de werkpaardjes van onze cellen) beschadigen. Onze tweede ontdekking is dat PARK7 deze reactieve stof kan vernietigen en deze schade voorkomen. De functie van PARK7 werd doorheen de evolutie goed bewaard, aangezien het inactiveren van PARK7 in vliegen, muizen en menselijke cellen tot gelijkaardige schade leidt. Bovendien kan de functie van PARK7 in menselijke cellen worden vervangen door het overeenkomstige enzym uit gist of uit bacteriën.



Waarom is dit belangrijk ?

We ontdekten een nieuw type schade dat in zowel elke cel van elk organisme wordt gevormd, en dat door het PARK7 enzym voorkomen kan worden. Deze vondst zou kunnen leiden tot farmacologische of dieetkundige behandelingen voor patiënten met erfelijke PARK7-inactivering.

Bovendien zou de schade die PARK7 voorkomt, ook een rol kunnen spelen in een grotere groep ziektegevallen. PARK7 wordt immers gemakkelijk beschadigd door oxidatieve stress. In dergelijke gevallen zou hetzelfde type schade opstapelen als in erfelijke gevallen. Geneesmiddelen en diëten die bij de erfelijke vorm nuttig zijn, zouden deze patiënten ook kunnen helpen.

We ontdekten dat een stof uit de glycolyse (de belangrijkste afbraakweg voor suikers) schade veroorzaakt die waarschijnlijk tot de ziekte van Parkinson leidt. Het is zeldzaam dat er nog nieuwe aspecten worden ontdekt van de meest fundamentele metabole wegen. Nog zeldzamer is het dat deze vondsten directe implicaties hebben voor een menselijke ziekte.

Prix/Prijs Fonds Ernest Solvay 2022



Progress beyond



Walgrave Hannah, PhD Student in Biomedical Sciences – VIB - KU Leuven
Laboratorium voor Onderzoek naar Neurodegeneratieve Ziektes (VIB-KU Leuven)
O&N5 Herestraat 49 - bus 602
3000-Leuven
hannah.walgrave@kuleuven.be

Restoring miR-132 expression rescues adult hippocampal neurogenesis and memory deficits in Alzheimer's disease

Cell Stem Cell

Alzheimer's disease is the most common form of dementia, and there are currently 140.000 people suffering from this disease in Belgium. The number of patients is expected to rise sharply to 130 million worldwide by 2050. Alzheimer's disease is characterized by the accumulation of two specific molecules in the brain, Amyloid beta and Tau, which eventually causes the death of brain cells and, after a long period of time, typical clinical symptoms, such as loss of memory or dementia. So far, there are no efficient drugs that can cure the disease.

It was recently shown that people with Alzheimer's disease produce fewer new brain cells throughout their lives compared to individuals of the same age who do not suffer from dementia. This so-called 'adult hippocampal neurogenesis' may render the brain more resilient to dementia. Whether these newly generated cells can compensate for the loss of cells in Alzheimer's disease, is an interesting hypothesis that we further investigated.

With the project supported by the Queen Elisabeth Medical Foundation, we obtained novel insights in the regulation of adult hippocampal neurogenesis in mouse models of Alzheimer's disease. For the first time, we reported that a molecule called microRNA-132 can stimulate the production of new brain cells. This molecule is present in our brains, but in much smaller amounts in the brains of Alzheimer's patients. By supplementing this microRNA in the brains of our Alzheimer's disease animal models, we can raise the amount of this microRNA back up to the levels in the healthy brain. Restoring the levels of microRNA-132, causes an increase in the production of new brain cells and improves related cognitive functions.

Currently, we are further investigating the underlying molecular and cellular regulatory networks involved in these observations and whether we can use this approach as a new therapeutic strategy for Alzheimer's disease. In summary, harnessing the endogenous regenerative potential of the degenerating Alzheimer brain is a simple, yet highly attractive concept, which has sparked intense debate in the field of neuroscience over the last years. Our research addressed this exact question: Can our brains regenerate themselves?



De ziekte van Alzheimer is de meest voorkomende vorm van dementie, en er zijn momenteel 140.000 mensen in België die aan deze ziekte lijden. Men verwacht dat het aantal patiënten tegen 2050 sterk zal stijgen tot 130 miljoen wereldwijd. De ziekte van Alzheimer wordt gekenmerkt door de ophoping van twee specifieke moleculen in de hersenen, Amyloïde beta en Tau, wat uiteindelijk leidt tot het afsterven van hersencellen en, na een lange periode, tot typische klinische symptomen, zoals geheugenverlies of dementie. Tot dusver zijn er geen efficiënte geneesmiddelen die de ziekte kunnen genezen.

Onlangs is aangetoond dat mensen met de ziekte van Alzheimer gedurende hun hele leven minder nieuwe hersencellen aanmaken dan personen van dezelfde leeftijd die niet aan dementie lijden. Deze zogenaamde “adulte hippocampale neurogenese” kan de hersenen weerbaarder maken tegen dementie. Of deze nieuw gegenereerde cellen het verlies van cellen bij de ziekte van Alzheimer kunnen compenseren, is een interessante hypothese die we verder hebben onderzocht.

Met het project gesteund door de Geneeskundige Stichting Koningin Elisabeth, verkregen we nieuwe inzichten in de regulatie van volwassen hippocampale neurogenese in muismodellen van de ziekte van Alzheimer. Voor het eerst meldden we dat een molecuul genaamd microRNA-132 de aanmaak van nieuwe hersencellen kan stimuleren. Dit molecuul is aanwezig in onze hersenen, maar in veel kleinere hoeveelheden in de hersenen van Alzheimerpatiënten. Door dit microRNA aan te vullen in de hersenen van onze diermodellen voor de ziekte van Alzheimer, kunnen we de hoeveelheid van dit microRNA weer op peil brengen tot het niveau in de gezonde hersenen. Het herstellen van de niveaus van microRNA-132, veroorzaakt een toename in de productie van nieuwe hersencellen en verbetert gerelateerde cognitieve functies.

Momenteel onderzoeken we verder de onderliggende moleculaire en cellulaire regulatorische netwerken die betrokken zijn bij deze waarnemingen en of we deze aanpak kunnen gebruiken als een nieuwe therapeutische strategie voor de ziekte van Alzheimer. Samenvattend, het benutten van het endogene regeneratieve potentieel van de degenererende Alzheimer hersenen is een eenvoudig, maar zeer aantrekkelijk concept, dat de laatste jaren tot een intens debat heeft geleid in het veld van de neurowetenschappen. Ons onderzoek richtte zich precies op deze vraag: Kunnen onze hersenen zichzelf regenereren?

Prix/Prijns Janine & Jacques Delruelle 2022



Dr. Bertoglio Daniele, PhD – UAntwerpen - MICA
Faculty of Medicine and Health Sciences
Molecular Imaging Center Antwerp (MICA)
Campus Drie Eiken - Room D.UC.057
Universiteitsplein 1 - 2610 Wilrijk - Belgium
daniele.bertoglio@uantwerpen.be
T +32 3 265 28 16e

Development of a ligand for in vivo imaging of mutant huntingtin in Huntington's disease

Science Translational Medicine

BIO

Daniele Bertoglio graduated in Pharmaceutical Biotechnology at the University of Bologna, Italy, in 2014. Daniele Bertoglio holds two PhDs (University of Antwerp, Belgium) in preclinical imaging of neurological disorders, namely Huntington's disease and temporal lobe epilepsy. Since 2019, he is a postdoctoral FWO fellow at the Molecular Imaging Center Antwerp (MICA), University of Antwerp, and he will join as assistant professor the Bio-Imaging Lab at the University of Antwerp in September 2022.

His research exploits the application of translational neuroimaging tools, including positron emission tomography (PET) and magnetic resonance imaging (MRI), to quantify structural, functional, and molecular changes in preclinical models of neurological diseases to identify novel candidate biomarkers, monitor disease progression, and evaluate the efficacy of innovative therapeutic approaches.

Daniele Bertoglio studeerde Farmaceutische Biotechnologie aan de Universiteit van Bologna, Italië, waar hij in 2014 zijn masterdiploma behaalde. Aan de universiteit Antwerpen, behaalde hij twee doctoraten (Universiteit Antwerpen, België) in preklinische beeldvorming van neurologische aandoeningen, namelijk de ziekte van Huntington en temporaalkwab epilepsie. Sinds 2019 is hij postdoctoraal FWO-fellow aan het Molecular Imaging Center Antwerp (MICA), Universiteit Antwerpen, en vanaf september 2022 zal hij als docent het Bio-Imaging Lab van de Universiteit Antwerpen versterken.

In zijn onderzoek maakt dr. Bertoglio gebruik van translationele beeldvormingstechnieken, zoals positronemissietomografie (PET) en magnetische resonantiebeeldvorming (MRI) om structurele, functionele en moleculaire veranderingen in preklinische modellen van neurologische ziekten te kwantificeren. Hiermee trachten hij en zijn team nieuwe kandidaat-biomarkers te identificeren, ziekteprogressie te volgen en de werkzaamheid van innovatieve therapeutische benaderingen te evalueren.

SUMMARY

Development of a ligand for in vivo imaging of mutant huntingtin in Huntington's disease

Neurodegenerative disease pathology is characterized by the presence of insoluble protein deposits in different subcellular compartments, which mark alterations in cellular homeostasis. In Huntington's disease (HD), a CAG-tract expansion beyond 39 repeats in exon-1 of the huntingtin (*HTT*) gene is sufficient to cause the disease in a fully penetrant manner. This CAG trinucleotide expansion in the huntingtin (*HTT*) gene encodes the pathologic

mutant HTT (mHTT) protein with an expanded polyglutamine (polyQ) tract, the causative agent of the disease. Clinically, HD manifests in chorea, progressive cognitive deficits, and motor impairment, which are consequences of neurodegeneration initially occurring in striatal medium spiny neurons and progressing to the entire brain.

mHTT is the causative agent of the disease, thus a longstanding goal for the HD community has been to develop therapeutic strategies aimed at lowering mHTT levels. Whereas several therapeutic programs targeting mHTT expression have advanced to clinical evaluation, methods to visualize mHTT protein species in the living brain are still lacking.

In a collaborative effort with the non-profit organization CHDI Foundation Inc. (USA) and Evotec (Germany), we sought to develop a non-invasive imaging agent specific for aggregated mHTT that could give insight into the timing, durability, and regional therapeutic effects of administered drugs. As all current therapeutic agents in development target either *HTT* or HTT transcriptional or post-transcriptional processes, quantification of mHTT protein could offer a good indicator of the extent of HTT lowering and of the biodistribution of the agents.

We identified and developed [¹¹C]CHDI-180R into a positron emission tomography (PET) ligand through a medicinal chemistry campaign from an initial small molecule screen that yielded mutant HTT aggregate binders. CHDI-180 is a high-affinity, cell-permeable ligand, specific for mHTT aggregates and unable to bind unexpanded HTT, monomeric soluble mHTT, or nuclear inclusion bodies. We demonstrated the ability of [¹¹C]CHDI-180R to quantify time-, dose- and region-specific pharmacological effects in two distinct interventional paradigms: direct striatal delivery of AAVs expressing zinc finger protein (ZFP) repressors selectively targeting mHTT in the zQ175 HD mouse model, and in a genetically regulatable Q140 knock-in HD mouse model, the LacQ140I(*), that enables ~50% systemic lowering of *mHtt* mRNA and mHTT protein in a time-controlled manner. We further explore whether imaging agents for striatal markers with diminished expression in HD (specifically phosphodiesterase 10a and dopamine receptors) can detect the protective effects of mHTT lowering interventions in a time-dependent manner and serve as functional response indicators for mHTT lowering with translational potential.

The ability to measure the time and region-specific effects of agents that suppress HTT expression will be extremely informative to understand the pharmacodynamic effects and clinical impact of experimental gene therapy and small molecule agents being evaluated in clinical trials.

SAMENVATTING

Ontwikkeling van een ligand voor in vivo beeldvorming van gemuteerd huntingtine bij de ziekte van Huntington

De pathologie van neurodegeneratieve ziekten wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van onoplosbare eiwitafzettingen in verschillende subcellulaire compartimenten. Deze afzettingen duiden op veranderingen in de cellulaire homeostase. De ziekte van Huntington (ZvH) kenmerkt zich door genetische afwijkingen in het huntingtine-gen (HTT), waarin een expansie van de CAG-trinucleotide tot meer dan 39 herhalingen in exon-1, leidt tot een volledige penetrantie van de ziekte. Deze CAG-trinucleotide-expansie in het huntingtine-gen (HTT) codeert voor het pathologische mutante HTT-eiwit (mHTT) met een verlengde polyglutamine (polyQ)-staart, de veroorzaker van de ziekte. Klinisch manifesteert de ZvH zich in chorea, progressieve cognitieve stoornissen en motorische stoornissen. Deze symptomen zijn het gevolg van neurodegeneratie die aanvankelijk optreedt in de middelgrote stekelige neuronnen van het striatum en zich verder uitbreidt naar de hele hersenen.

Als ziekteverwekker is mHTT reeds jarenlang een belangrijk doelwit voor onderzoek naar de behandeling van de ziekte van Huntington, waarbij de focus ligt op het ontwikkelen van therapeutische strategieën om de mHTT

concentratie te verlagen. Hoewel verschillende behandelingsstrategieën gericht op mHTT-expressie in klinische studies geëvalueerd worden, ontbreken de methoden om verschillende mHTT-eiwitsoorten in vivo in de hersenen te visualiseren.

In een samenwerking met de non-profitorganisatie CHDI Foundation Inc. (VS) en Evotec (Duitsland), werd getracht om een niet-invasief beeldvormingsagens te ontwikkelen dat specifiek het geaggregeerde mHTT visualiseert en dat inzicht zou kunnen geven in de timing, lange-termijneffecten en lokale therapeutische effecten van toegediende medicijnen. Aangezien de behandelingsopties die momenteel ontwikkeld en getest worden, zich richten op HTT, HTT-transcriptie- of post-transcriptionele processen, kan de kwantificatie van het mHTT-eiwit een goede indicator zijn voor de vermindering van HTT en van de biodistributie van de onderzochte agentia.

We identificeerden en ontwikkelden via een hit-to-lead optimalisatie-strategie [¹¹C]CHDI-180R als een positron emissie tomografie (PET)-beeldvormingsligand met hoge selectiviteit en affiniteit voor mHTT aggregaten. Dit celpermeabel ligand bindt niet aan natief HTT, monomeer oplosbaar mHTT of nucleaire inclusielichaampjes. We toonden aan dat [¹¹C]CHDI-180R in staat is om tijds-, dosis- en regiospecifieke farmacologische effecten te kwantificeren in twee verschillende interventionele modellen. mHTT-aggregatie werd enerzijds geëvalueerd in het zQ175 HD muismodel. Hierin werden zinkvingerproteïne (ZFP)-repressors, dewelke selectief gericht zijn tegen mHTT, tot expressie gebracht door adeno-geassocieerde virussen (AAV's) die via directe striatale afgifte werden toegediend. In een tweede, genetisch reguleerbaar Q140 knock-in HD muismodel, zorgt het LacQ140I(*) voor ~50% systemische verlaging van mHTT-mRNA en mHTT-eiwit op een tijdsafhankelijke manier. Verder werd nagegaan of beeldvormingsagentia voor striatale merkers met verminderde expressie in de ZvH (fosfodiësterase 10a en dopaminereceptoren) de protectieve effecten van een tijdsafhankelijke verlaging van mHTT kunnen detecteren. Eveneens werd nagegaan of deze kunnen fungeren als functionele responsindicatoren voor mHTT-verlaging met translationeel potentieel.

De mogelijkheid om de tijds- en regiospecifieke effecten te meten van producten die HTT-expressie reduceren, zal een grote bijdragen leveren aan het begrijpen van de farmacodynamische effecten en de klinische impact van experimentele gentherapie en laag-moleculair gewicht moleculen, dewelke in klinische studies geëvalueerd worden.

Conferentie/conférence



Prof. Pascal Derkinderen, MD, PhD

Universiteit van Nantes (FR), Département Neurologie en Iserm U1235,
MD in Neurologie en PhD in Moleculaire en Cellulaire neurofarmacologie

Univeristé de Nantes(FR), Département de Neurologie et Inserm U1235,
MD en Neurologie et PhD en Neuropharmacologie Moléculaire et Cellulaire.

Inserm U1235, 1 place Gaston Veil, 44035 Nantes

Département CHU Nantes, Boulevard Jacques Monod, 44093 Nantes Cedex 01

What have we learned about Parkinson's disease in the past forty years?

Qu'avons-nous appris sur la maladie de Parkinson ces quarante dernières années ?

Wat hebben we de afgelopen 40 jaar geleerd over de ziekte van Parkinson?

Parkinson's disease is a neurological disorder with evolving layers of complexity. It has long been regarded as a movement disorder associated with the loss of dopaminergic neurons in the *substantia nigra*. This explains why treatments that aim to restore the level of dopamine in the brain improve the classical motor symptoms of the disease. However, the symptomatology of Parkinson's disease is now recognised as more complex and heterogeneous than initially thought, with clinically significant non-motor features such as gastrointestinal symptoms, mood, sleep and cognitive disorders. These non-motor symptoms are associated with the presence of pathology beyond the *substantia nigra*, involving several other structures in the central nervous system (olfactory bulb, brainstem nuclei and spinal cord among others) as well as in peripheral autonomic nervous systems (sympathetic and parasympathetic autonomic networks and their target organs). The precise cause of Parkinson's disease remains unknown, but recent findings suggest that it results from a complicated interplay of genetic and environmental factors. From a molecular point of view, the neuronal protein alpha-synuclein seems to play a critical role in the development and spreading of the pathological process. This better understanding of the pathophysiology of the disease provide new insights into the development of disease modifying treatments that could slow the neurodegenerative process, not only by targeting alpha-synuclein but also associated features such as neuroinflammation.

La maladie de Parkinson est en premier lieu une maladie du mouvement qui se caractérise par une difficulté à effectuer les gestes alternatifs, une raideur et un tremblement. Il est bien établi que ces symptômes sont la conséquence de la perte des neurones de la substance noire. Ceci explique que les traitements qui visent à restaurer le niveau de dopamine dans le cerveau améliorent ces signes moteurs. Les données issues de la recherche et obtenues ces 30 dernières années ont permis de montrer que la maladie de Parkinson était plus complexe et qu'elle allait bien au-delà de la substance noire et du contrôle du mouvement. Les lésions caractéristiques de la maladie sont en effet diffuses et touchent de nombreuses régions du système nerveux central (bulbe olfactif, noyaux du tronc cérébral, moelle épinière entre autres) et des systèmes nerveux autonomes périphériques (sympathiques, parasympathiques et leurs organes cibles comme le tube digestif et la peau). Cette atteinte diffuse expliquerait la fréquence des signes non-moteurs, tels que les troubles digestifs, de l'humeur, du sommeil et de l'attention qui sont si souvent observés au cours de la maladie. Les causes précises de la maladie de Parkinson sont encore inconnues mais il est proposé que la maladie résulterait d'une interaction complexe entre



facteurs environnementaux et génétiques. D'un point de vue moléculaire, une protéine neuronale, l'alpha-synucléine joue possiblement un rôle important dans la diffusion du processus pathologique. Cette meilleure compréhension du développement de la maladie permet d'envisager de nouvelles pistes thérapeutiques visant non seulement l'alpha-synucléine mais aussi des phénomènes parallèles comme l'inflammation cérébrale.