



F.M.R.E.
G.S.K.E.

Séance académique

Academische zitting

16 mai/mei 2024

Lauréats pour les prix scientifiques de la F.M.R.E. 2024/
Laureaten voor de wetenschappelijke prijzen van de
G.S.K.E. 2024



Prix/Prijs Vicomtesse/Burggravin Valine de Spoelberch 2024
€ 100.000

Prof. dr. Wouter Peelaerts, PhD (KU Leuven)

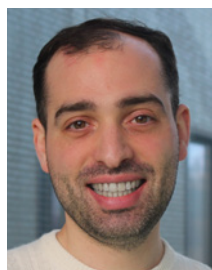
Parkinson disease: Urinary tract infections trigger synucleinopathy via the innate immune response
(Acta Neuropathologica)



Prix/Prijs Fonds Ernest Solvay 2024
€ 25.000

Dr. Sriram Balusu, PhD (KU Leuven-VIB)

MEG3 activates necroptosis in human neuron xenografts modeling Alzheimer's disease
(Science)



Prix/Prijs Marc Hurard 2024
€ 15.000

Dr. Baptiste Libé-Philippot, PhD (KU Leuven-VIB)

LRRC37B is a human modifier of voltage-gated sodium channels and axon excitability in cortical neurons
(Cell)



Prix/Prijs Janine & Jacques Delruelle 2024
€ 12.500

Dr. Julian Cheron, PhD (ULB)

USP7/Maged1-mediated H2A monoubiquitination in the paraventricular thalamus: an epigenetic mechanism involved in cocaine use disorders
(Nature Communications)

Programme/Programma

15:00

→ Introduction/Inleiding

- Prof. dr. ir. Véronique Halloin
Vice-présidente du Conseil d'administration de la F.M.R.E.
Ondervoorzitster van de Raad van bestuur van de G.S.K.E

→ **Présentation et remise des prix scientifiques de la F.M.R.E. 2024/ Voorstelling en uitreiking van de wetenschappelijke prijzen G.S.K.E. 2024**

Prof. ém. dr. Jean-Marie Maloteaux, Directeur scientifique/Wetenschappelijk directeur

- **Prix/Prijs Vicomtesse/Burggravin Valine de Spoelberch 2024**
 - Présentation & remise/Voorstelling & overhandiging
 - S.A.R. la Princesse Astrid/H.K.H. Prinses Astrid, madame/mevrouw Elisabeth Speeckaert & prof. dr. ir. Véronique Halloin
- Ernest Solvay prize 2024
 - Présentation & remise/Voorstelling & overhandiging
 - S.A.R. la Princesse Astrid/H.K.H. Prinses Astrid, madame/mevrouw Aude Thibaut de Maisières, vice-présidente du Conseil d'administration de Solvay & prof. dr. ir. Véronique Halloin
- Prix/Prijs Marc Hurard 2024
 - Présentation & remise/Voorstelling & overhandiging
 - S.A.R. la Princesse Astrid/H.K.H. Prinses Astrid & prof. dr. ir. Véronique Halloin
- Prix/Prijs Janine & Jacques Delruelle 2024
 - Présentation & remise/Voorstelling & overhandiging
 - Remise du prix/Overhandiging van de Janine et Jacques Delruelle prijs
 - S.A.R. la Princesse Astrid/H.K.H. Prinses Astrid & madame/mevrouw Julie Delruelle & prof. dr. ir. Véronique Halloin

→ **Conférences/Conferenties**

- Prof. Alec Aeby, MD, PhD
La médecine de précision dans la prise en charge de l'épilepsie de l'enfant
- Prof. Paul A.J.M. Boon, MD, PhD, FEAN
Nieuwste inzichten in de behandeling van volwassenen met moeilijk behandelbare epilepsie.

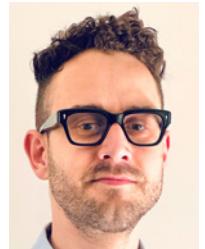
→ **Receptie/Réception**

→ **Prix/Prijs Vicomtesse/Burggravin Valine de Spoelberch 2024 – € 100.000**

- **Lauréat/Laureaat: Prof. dr. Wouter Peelaerts, PhD (KU Leuven)**

Parkinson disease: Urinary tract infections trigger synucleinopathy via the innate immune response

Bladder inflammation from urinary tract infections (UTIs) may elevate the risk of developing multiple system atrophy (MSA). MSA is a rare and currently incurable neurodegenerative disease that is related to Parkinson's disease (PD). MSA and PD involve the formation of harmful clumps of α -synuclein proteins that damage cells of the nervous system, which in the case of MSA will lead to severe physical and autonomic symptoms. This process of protein aggregation might be triggered in an early disease stage, in the urinary bladder. New findings now show that UTIs can trigger α -synuclein proteins to clump in the urinary bladder and from there migrate to the brain, potentially initiating MSA. These results echo research on Parkinson's, suggesting a common inflammatory origin for protein clumps, often starting outside the brain, such as in the gut or the nose. Although UTIs are common and usually do not lead to MSA, identifying bladder inflammation as a contributory factor helps to unravel the origins of MSA and guides future research towards potentially slowing or halting its progression.



Bladderontstekingen door urineweginfecties kunnen het risico op het ontwikkelen van meervoudige systeem atrofie (MSA) verhogen.

MSA is een zeldzame en ongeneeslijke neurodegeneratieve ziekte die verwant is aan de ziekte van Parkinson.

Zowel MSA als de ziekte van Parkinson worden mede veroorzaakt door schadelijke klonters of aggregaten van het α -synucleïne eiwit die cellen van het zenuwstelsel beschadigen, en wat in het geval van MSA leidt tot ernstige fysieke en autonome symptomen.

Nieuwe bevindingen tonen nu aan dat blaasontstekingen het samenklonteren van α -synucleïne eiwitten in de urineblaas kan uitlokken.

Deze klonters migreren dan vanuit de blaas naar de hersenen, waar ze potentieel MSA kunnen initiëren.

Het toont dus aan dat de ziekte mogelijks kan ontstaan vanuit de urineblaas.

Deze resultaten doen sterk denken aan onderzoek naar de ziekte van Parkinson, waar de ziekte ook mogelijks buiten de hersenen begint, zoals vanuit de darmen of de neus.

Hoewel blaasontstekingen veel voorkomen en meestal niet tot MSA zullen leiden, leidt het beter begrijpen van de rol van infecties in het ziekteproces tot belangrijke nieuwe inzichten in het ontstaan van MSA en de ziekte van Parkinson.

Het biedt ook nieuwe opportuniteiten voor het behandelen van MSA en voor het ontwikkelen van nieuwe therapieën.

→ Prix/Prijz Ernest Solvay 2024 – € 25.000



Progress beyond

- Lauréat/Laureaat: Dr. Sriram Balusu, PhD (KU Leuven-VIB)

MEG3 activates necroptosis in human neuron xenografts modeling Alzheimer's disease

Alzheimer's disease (AD) is a serious neurological disorder characterized by the progressive loss of neurons in the brain, impacting memory and cognition. However, investigations into the molecular events driving neuronal cell death in AD have been limited due to a lack of models that accurately mimic these processes. To study AD, we transplanted human or mouse neurons into a mouse model of AD. Only human neurons displayed key AD features such as Gallyas silver staining, granulovacuolar neurodegeneration (GVD), phosphorylated tau blood biomarkers, and considerable neuronal cell loss. Examination of the cell death pathway revealed activation of necroptosis programmed cell death pathway. To confirm our findings, we studied brain samples from AD patients and observed necroptosis activation similar to what we observed in our xenograft mouse model. Further investigations through RNA sequencing identified a specific long non-coding RNA, MEG3, which was highly expressed in human neurons and in AD patients. MEG3 alone can induce necroptosis in human neurons. To test the therapeutic implications of the necroptosis pathway, we tested several hypotheses by reducing MEG3 levels or blocking critical proteins involved in necroptosis, such as RIPK1, RIPK3, or MLKL, or by using the FDA-approved small molecules inhibitors of necroptosis cell death pathway such as ponatinib and Dabrafenib. These experiments using various modalities prevented neuronal cell loss in our model. These findings suggest potential therapeutic avenues for AD and highlight a unique vulnerability in humans to this disease.



De ziekte van Alzheimer (AD) is een ernstige neurologische aandoening die wordt gekenmerkt door progressief verlies van hersencellen (neuronen), wat ernstige gevolgen heeft. Echter, onderzoek naar de moleculaire mechanismes die leiden tot deze celdood bij AD, wordt beperkt door het gebrek aan modellen die deze processen nauwkeurig kunnen nabootsen. Om AD te bestuderen, transplanteerden we menselijke of muizen neuronen in een muismodel van AD. Interessant genoeg vertoonden alleen de menselijke neuronen belangrijke kenmerken van AD, zoals Gallyas zilverkleuring indicatief voor Tau kluwen, granulovacuolaire neurodegeneratie (GVD), gefosforyleerde tau-bloedbiomarkers en een aanzienlijk verlies van neuronen. Ons onderzoek onthulde dat dit neuronverlies kwam door activatie van een vorm van geprogrammeerde celdood genaamd necroptose. Om onze bevindingen te bevestigen, bestudeerden we hersenstalen van AD patiënten en observeerden we ook hier activatie van necroptose, vergelijkbaar met wat we zagen in ons xenotransplantatie muismodel. Verder onderzoek door middel van RNA-sequencing identificeerde een specifiek lang, niet-coderend RNA, MEG3, dat sterk tot expressie kwam in menselijke neuronen en bij

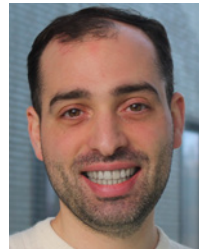
AD patiënten. Sterker nog, overexpressie van enkel MEG3 was voldoende om necroptose te induceren in menselijke neuronen. Om de therapeutische waarde van remming van necroptose te testen, hebben we verschillende hypothesen getest, door 1) MEG3-niveaus te verlagen en 2a) belangrijke eiwitten die betrokken zijn bij necroptose, zoals RIPK1, RIPK3 of MLKL, te blokkeren, of 2b) deze eiwitten te remmen door gebruik te maken van door de FDA goedgekeurde moleculen, zoals ponatinib en Dabrafenib. Deze experimenten konden inderdaad neuronverlies in ons model voorkomen. Onze bevindingen suggereren potentiële therapeutische mogelijkheden voor AD en benadrukken een unieke menselijke kwetsbaarheid voor deze ziekte.

→ **Prix/Prijs Marc Hurard 2024 – € 15.000**

- **Lauréat/Laureaat: Dr. Baptiste Libé-Philippot, PhD (KU Leuven-VIB)**

LRRC37B is a human modifier of voltage-gated sodium channels and axon excitability in cortical neurons

Compared to other mammals, the human species displays a higher level of cognitive features. The evolution of brain architecture and function is the basis for these divergent features. In particular, the cerebral cortex is one of the most divergent brain structures in humans compared to other species. Cortical pyramidal neurons display species-specific intrinsic properties, including a lower intrinsic excitability, for which the underlying molecular mechanisms remain elusive. A novel hominid-specific gene called LRRC37B has been identified by Baptiste Libé-Philippot as being associated with human neuronal evolution. LRRC37B decreases the excitability of the axon initial segment of human cortical pyramidal neurons. LRRC37B acts through FGF13A, SCN1B and voltage-gated sodium channels that linked to neurological disorders. These results constitute the first example of a hominid-specific protein involved in the emergence of functional features in human neurons, potentially linking human neuronal evolution and neurological disorders.



L'espèce humaine manifeste des capacités cognitives accrues comparé aux autres espèces de Mammifères. Ceci résulte de l'évolution de la structure et de la fonction du système nerveux. En particulier, le cortex cérébral est l'une des structures cérébrales les plus divergentes chez l'humain par rapport aux autres espèces. Les neurones pyramidaux du cortex cérébral présentent des propriétés intrinsèques propres à notre espèce, dont une excitabilité intrinsèque réduite, pour laquelle les mécanismes moléculaires sous-jacents restent indéterminés. Un nouveau gène spécifique aux hominidés appelé LRRC37B a été identifié par Baptiste Libé-Philippot comme étant associé à l'évolution neuronale humaine. LRRC37B diminue l'excitabilité du segment initial axonal des neurones pyramidaux du cortex cérébral humain ; il agit via FGF13A, SCN1B et les canaux sodium dépendants du voltage, qui associés à des troubles neurologiques. Ces résultats constituent le premier exemple d'une protéine spécifique aux hominidés impliquée dans l'émergence de caractéristiques fonctionnelles propres aux neurones humains, liant potentiellement l'évolution neuronale humaine à des troubles neurologiques.

→ **Prix/Prijs Janine & Jacques Delruelle 2024 – € 12.500**

- **Lauréat/Laureaat: Dr. Julian Cheron, PhD (ULB)**

USP7/Maged1-mediated H2A monoubiquitination in the paraventricular thalamus: an epigenetic mechanism involved in cocaine use disorders

The risk of developing drug addiction is strongly influenced by the epigenetic landscape and chromatin remodeling. While histone modifications such as methylation and acetylation have been studied in the ventral tegmental area and nucleus accumbens (NAc), the role of H2A monoubiquitination remains unknown. Our investigations, initially focused on the scaffold protein melanoma-associated antigen D1 (Maged1), reveal that H2A monoubiquitination in the paraventricular thalamus (PVT) significantly contributes to cocaine-adaptive behaviors and transcriptional repression induced by cocaine. Chronic cocaine use increases H2A monoubiquitination, regulated by Maged1 and its partner USP7. Accordingly, Maged1 specific inactivation in thalamic Vglut2 neurons, or USP7 inhibition, blocks cocaine-evoked H2A monoubiquitination and cocaine locomotor sensitization. Additionally, genetic variations in MAGED1 and 808 USP7 are linked to altered susceptibility to cocaine addiction and cocaine-associated symptoms in humans. These findings unveil an epigenetic modification in a non-canonical reward pathway of the brain and a potent marker of epigenetic risk factors for drug addiction in humans.



Le risque de développer une toxicomanie est fortement influencé par le paysage épigénétique et le remodelage de la chromatine. Bien que des modifications d'histone telles que la méthylation et l'acétylation aient été étudiées dans l'aire tegmentale ventrale et le noyau accumbens (NAc), le rôle de la monoubiquitination H2A reste inconnu. Nos investigations, initialement axées sur l'antigène D1 (Maged1) associé à la protéine d'échafaudage, révèlent que la monoubiquitination H2A dans le thalamus paraventriculaire (PVT) contribue de manière significative aux comportements adaptatifs à la cocaïne et à la répression transcriptionnelle induite par la cocaïne. La consommation chronique de cocaïne augmente la monoubiquitination H2A, réglementée par Maged1 et son partenaire USP7. En conséquence, l'inactivation spécifique de Maged1 dans les neurones thalamiques Vglut2, ou inhibition de l'USP7, bloque la monoubiquitination H2A évoquée par la cocaïne et la sensibilisation locomotrice à la cocaïne. De plus, les variations génétiques de MAGED1 et 808 USP7 sont liées à une susceptibilité altérée à la dépendance à la cocaïne et aux symptômes associés à la cocaïne chez l'homme. Ces résultats révèlent une modification épigénétique d'une voie de récompense non canonique du cerveau et un marqueur puissant des facteurs de risque épigénétiques de toxicomanie chez l'homme.

- Prof. Alec Aeby, MD, PhD

Neuropédiatre et épileptologue

Service de Neurologie Pédiatrique

Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola (HUDERF)

Avenue JJ Crocq 15

1020 Bruxelles

La médecine de précision dans la prise en charge de l'épilepsie de l'enfant



- Prof. Paul A.J.M. Boon, MD, PhD, FEAN

Professor of Neurology, Chairman Division of Head,

Movement and Senses, Ghent University Hospital - Director

4Brain, Ghent University - Professor of Neuromodulation,

Eindhoven University of Technology President European

Academy of Neurology (EAN)

Nieuwste inzichten in de behandeling van volwassenen met moeilijk behandelbare epilepsie



Pour consulter le dossier de presse, scannez ce code QR.

Om het persdossier te raadplegen, scan deze QR code.