



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

2024

Conférences/Conferenties

Prof. Alec Aeby, MD, PhD
ULB

Neurologue pédiatrique
HUB-HUDERF et Erasme

Prof. Paul A.J.M. Boon, MD, PhD, FEAN
Neuroloog, gewoon hoogleraar
UGent, Technische Universiteit Eindhoven, UZGent
Voorzitter European Academy of Neurology



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

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

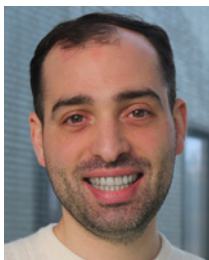
Parkinson disease: Urinary tract infections trigger synucleinopathy via the innate immune response



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



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



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 disorder

Abstracts



Prof. dr. Wouter Peelaerts, PhD (KU Leuven)
Moleculaire Virologie en Gentherapie
ON5/B Herestraat 49 - bus 1023
3000 Leuven

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

This research shows that bladder inflammation from urinary tract infections (UTIs) are linked with an increased risk of developing multiple system atrophy (MSA). MSA is a rare neurodegenerative disease with few treatments and no cure.

MSA is closely related to Parkinson's disease and is likely caused by clumps of abnormal proteins of α -synuclein that clog and eventually kill cells in the brain and nervous system. As these vital cells are lost, people experience progressively worsening symptoms: movement difficulties, breathing challenges, irregular blood pressure and more. However, many questions remain as to how this disease might originate.

In MSA, one answer appears to be inflammation. The findings offer a glimpse into MSA's earliest stages as it revealed that bladder inflammation caused by UTIs can trigger α -synuclein proteins to form aggregates, which then migrate through the nerves of the urinary bladder to the brain. Once there, they continue to spread and, in some cases, cause MSA.

The findings mirror results from a growing number of Parkinson's disease studies that pinpoint inflammation as a trigger for protein aggregation. Many studies also suggest this process may begin in the gut rather than the brain. Parkinson's and MSA share many similarities – both diseases are linked to α -synuclein, both impact various regions in the brain, and both can be challenging to definitively diagnose. In many cases, MSA is initially misdiagnosed as Parkinson's.

UTIs are common, both in men and women, and most people who experience them do not go on to develop MSA. However, by identifying bladder inflammation as a risk factor, this work sheds new light on MSA's largely mysterious origins and paves the way for new research into treatments that may slow or stop disease progression.



In dit onderzoek wordt er een verband aangetoond tussen blaasontsteking door urineweginfecties en een verhoogd risico op het ontwikkelen van meervoudige systeem atrofie (MSA). MSA is een zeldzame neurodegeneratieve ziekte met weinig behandelingen en geen genezing.

MSA is nauw verwant aan de ziekte van Parkinson en wordt mede veroorzaakt door klonters van abnormale eiwitten van het α -synucleïne eiwit. Het samenklonteren van deze eiwitten in het centrale zenuwstelsel zullen de functie van cellen verstoren en ze uiteindelijk ook doen afsterven. Hierdoor ervaren mensen progressief verergerende symptomen: moeilijkheden met bewegen, ademhalingsproblemen, onregelmatige bloeddruk en meer.

Veel vragen blijven echter bestaan over hoe MSA zou kunnen ontstaan. Deze studie biedt een blik op de vroegste stadia van MSA en toont aan dat bij MSA mogelijks blaasontstekingen zouden kunnen bijdragen aan de ontstaansmechanismen van de ziekte. Urineweginfecties doen het α -synucleïne eiwit samenklonteren waarbij deze klonters vervolgens via de zenuwen van de urinewegen naar de hersenen verspreiden. Eenmaal in de hersenen verspreiden ze zich dan verder tussen verschillende hersenregio's en veroorzaken ze in sommige gevallen dus mogelijks MSA.

Deze bevindingen komen sterk overeen met studies rond de ziekte van Parkinson, waarbij infecties of ontstekingen in de darm of in de neus worden aanzien als een trigger voor eiwitaggregatie. Veel studies suggereren ook dat de ziekte van Parkinson mogelijks begint in de darmen in plaats van in de hersenen. Parkinson en MSA vertonen veel overeenkomsten – beide ziektes zijn gelinkt aan het α -synucleïne eiwit, beide ziektes tasten verschillen hersenregio's aan, en beide kunnen moeilijk worden gediagnosticeerd. In veel gevallen wordt MSA in eerste instantie gediagnosticeerd als de ziekte van Parkinson.

UTI's komen vaak voor bij zowel mannen als bij vrouwen, maar meestal ontwikkelen deze mensen geen MSA. Door blaasontstekingen te identificeren als een risicofactor van MSA, geeft dit nieuwe aanwijzingen over hoe de ziekte mogelijks zou kunnen ontstaan. Dit biedt nieuwe opportuniteiten voor nieuw onderzoek naar behandelingen die het ziekteproces kunnen vertragen of stoppen.



Dr. Sriram Balusu, PhD (KU Leuven–VIB)
Laboratory for the Research of Neurodegenerative Disorders
VIB-KU Leuven Center for Brain & Disease Research
O&N5, Herestraat 49, bus 602
BE3000 Leuven



Progress beyond



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

Background and Objectives

Alzheimer's Disease (AD) is a major cause of dementia, responsible for 60%-80% of cases. This neurodegenerative disorder poses significant health challenges and has substantial social and economic consequences. Globally, about 55 million people aged 65 and older are living with AD, a number projected to triple by 2050. Neuronal cell death is a defining feature of AD, yet its molecular mechanism remains unclear. We recently found necroptosis pathway activation in post-mortem AD brains, with markers enriched in AD lesions, correlated with TAU pathology and inversely related to neuronal cell density in the hippocampus and frontal cortex. However, investigating the therapeutic potential of necroptosis inhibition is hindered by a lack of suitable animal models. Key questions persist about whether Amyloid beta triggers Tau pathology and the neuronal death mechanisms in AD, likely influenced by human-specific factors not mimicked in rodent models.

Methods

We generated human/mouse chimeric animal models. The mice are Rag2^{-/-}, App^{NLGF} and develop gradually amyloid plaques, starting from 2 months. We transplanted human neuronal precursor cells into the brain of newborn pups.

Results

The neurons integrate into the brain of the mice, and mature to synaptic active neurons. In the control mice they remain healthy up to 18 months. In the amyloid expressing mice the human neurons develop abnormal Tau phosphorylation, dystrophic neurites, Gallyas silver staining, granulovacuolar neurodegeneration (GVD), phosphorylated tau blood biomarkers, and considerable neuronal cell loss. Examination of cell death pathway revealed activation of necroptosis programmed cell death pathway. Through RNA sequencing, we identified that the long noncoding RNA MEG3 was significantly increased in human neurons. This specific RNA is also elevated in individuals with AD. MEG3 overexpression alone was capable of triggering necroptosis in human neurons. By reducing MEG3 levels and blocking necroptosis using pharmacological or genetic methods targeting proteins like RIPK1, RIPK3, or MLKL, we were able to prevent neuronal cell loss in transplanted human neurons.

Conclusion

This is a very complete model of AD with human neurons developing pathological characteristics of AD, notably involving the necroptosis cell death pathway. The experiment also demonstrates that exposure of human neurons to amyloid plaques is sufficient to induce AD pathology. These findings suggest potential therapeutic strategies for AD through necroptosis pathway inhibition and highlight a vulnerability specific to humans in AD.

Achtergrond en Objectieven

De ziekte van Alzheimer (AD) is de belangrijkste oorzaak van dementie, verantwoordelijk voor 60%-80% van de gevallen. Deze neurodegeneratieve aandoening brengt aanzienlijke gezondheidsuitdagingen met zich mee en heeft zware sociale en economische gevolgen. Wereldwijd leven ongeveer 55 miljoen mensen van 65 jaar en ouder met AD, een aantal dat naar verwachting tegen 2050 zal verdrievoudigen. Neuronale celdood is een kenmerkend aspect van AD, maar het onderliggende moleculaire mechanisme blijft onduidelijk. Onlangs hebben we de activering van necroptose vastgesteld in postmortem AD hersenen, met sterk aanwezige necroptose markers in AD laesies, die correleerden met TAU pathologie en omgekeerd gerelateerd werden aan de neuronale densiteit in de hippocampus en frontale cortex. Het onderzoeken van het therapeutisch potentieel van necroptose-remming wordt bemoeilijkt door een gebrek aan geschikte diermodellen. Belangrijke vragen blijven onbeantwoord zoals of Amyloid- β ($A\beta$) de tau-pathologie veroorzaakt? En welke mechanismen neuronale dood in AD beïnvloeden waarbij het mogelijk is om mens-specifieke factoren gaan die niet worden nagebootst in de huidige knaagdiermodellen.

Methoden

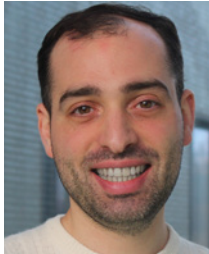
We hebben menselijke/muizen chimere diermodellen gegenereerd. De muizen hebben een $Rag2^{-/-}$, App^{NLGF} achtergrond en ontwikkelen geleidelijk $A\beta$ plaques, beginnend vanaf 2 maanden. We transplanteerden menselijke neuronale voorlopercellen in de hersenen van pasgeboren muizen.

Resultaten

De neuronen integreren in de hersenen van de muizen en matureren tot synaptisch actieve neuronen. In de controlemuizen blijven de neuronen gezond tot 18 maanden. In de muizen die $A\beta$ tot expressie brengen, ontwikkelen de menselijke neuronen abnormale tau-fosforylering, dystrofische neurieten, Gallyas-zilverkleuring, granulovacuolaire neurodegeneratie (GVD), gefosforyleerde tau-bloedbiomarkers en aanzienlijk neuronverlies. Onderzoek naar de celdood toonde activatie van de geprogrammeerde celdood necroptose aan. Via RNA-sequencing hebben we een lang, niet-coderend RNA geïdentificeerd, namelijk MEG3. Dit niet coderend RNA is significant verhoogd in de menselijke neuronen, alsmede bij AD patiënten. Enkel MEG3-overexpressie was voldoende om necroptose te veroorzaken in menselijke neuronen. Door MEG3-niveaus te verlagen en necroptose te blokkeren met farmacologische of genetische methoden gericht op eiwitten zoals RIPK1, RIPK3 of MLKL, konden we neuronverlies in de getransplanteerde menselijke neuronen voorkomen.

Conclusie

Dit is een zeer compleet model van AD waarbij menselijke neuronen pathologische kenmerken van AD ontwikkelen, waaronder celdood door middel van necroptose. Het experiment toont ook aan dat blootstelling van menselijke neuronen aan $A\beta$ plaques voldoende is om verdere AD-pathologie te induceren. Deze bevindingen suggereren mogelijke therapeutische strategieën voor AD door remming van necroptose en benadrukken een mens-specifieke kwetsbaarheid voor AD.



Dr. Baptiste Libé-Philippot, PhD (KU Leuven–VIB)
VIB-KU Leuven Center for Brain & Disease Research (CBD) -
O&N5 Herestraat 49 -
3000 Leuven

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

The human species displays a higher degree of cognitive features compared to other mammals. These divergent features rely on the evolution of the brain development, architecture and function. In particular, the cerebral cortex is among the more divergent brain structures in human compared to other species. Little is known about human cellular and molecular specificities of cortical neuron maturation and function. Cortical pyramidal neurons (CPN) display species-specific intrinsic properties, including a lower intrinsic excitability, whose underlying molecular mechanisms remain elusive. The emergence of novel duplicated genes in hominid and human genomes may contribute to such species specificities.

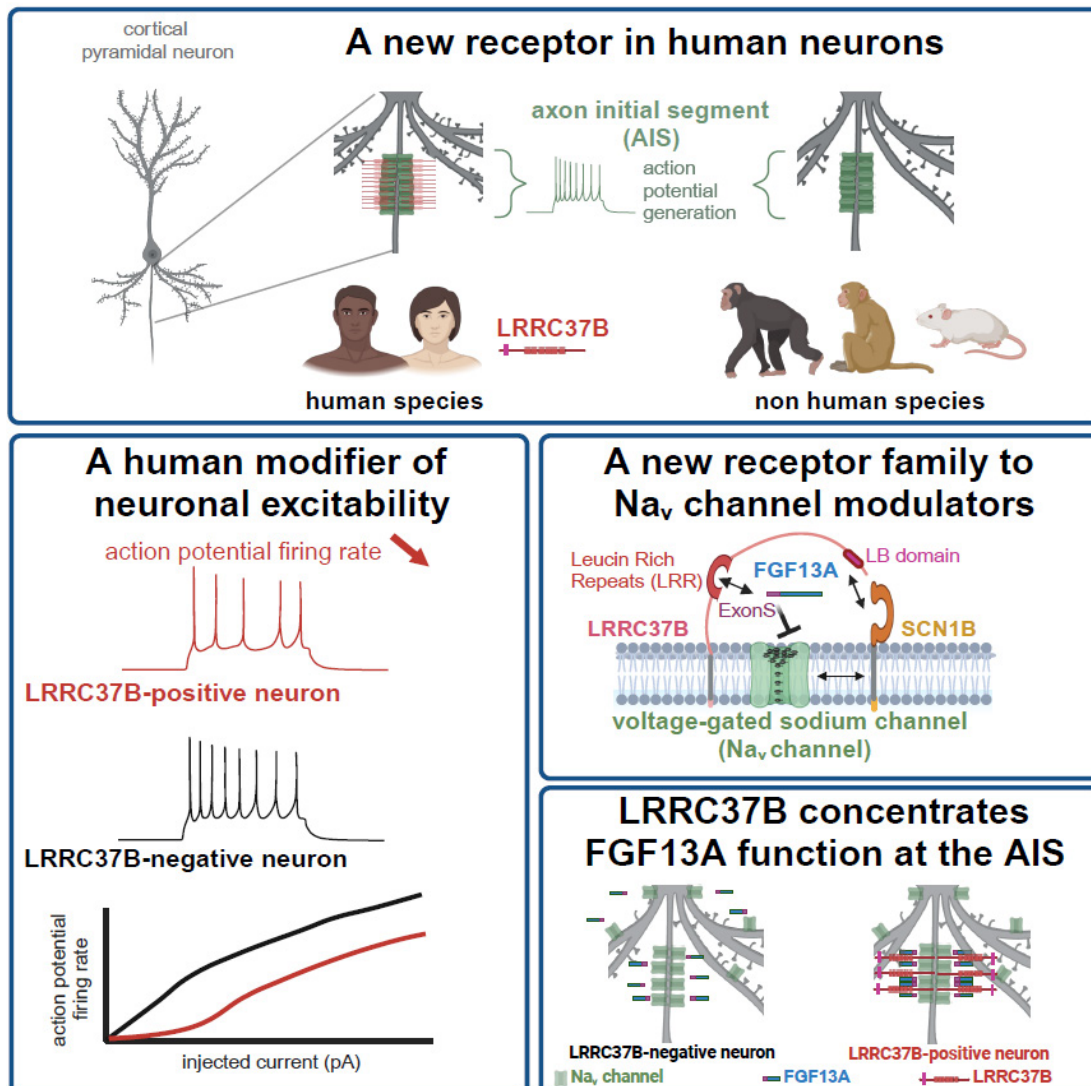
In this context, Baptiste Libé-Philippot identified a novel hominid-specific gene duplicate involved in human neuronal evolution: LRRC37B. LRRC37B encodes a transmembrane protein carrying leucine-rich repeats (LRR) in its extracellular domain. Baptiste Libé-Philippot found that LRRC37B is displayed at the axon initial segment (AIS) of a subset of pyramidal neurons. The AIS is a specialized region that includes voltage-gated sodium channels (Nav) that generate the action potentials. Electrophysiological recordings revealed that mouse CPNs, when transfected for LRRC37B, display a decreased intrinsic excitability. Moreover using electrophysiological recordings in human cortical slices (got from cortical biopsy resections at UZ Leuven) revealed that endogenous AIS location of LRRC37B in human CPNs is associated with a decreased intrinsic excitability. Baptiste Libé-Philippot then searched for molecular partners of LRRC37B using various biochemical approaches and thereby identified two molecular partners for LRRC37B: FGF13A and SCN1B. These are two known regulators of Nav and are encoded by genes associated to neurological disorders (epilepsy, autism spectrum, intellectual disability, Dravet syndrome).

These results not only led to the de-orphanization of a hominid-specific transmembrane receptor but also constitute the first example of a hominid-specific protein involved in the emergence of functional features of 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 du développement, 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. On sait peu de choses sur les spécificités cellulaires et moléculaires humaines de la maturation et de la fonction des neurones corticaux. Les neurones pyramidaux du cortex cérébral (NPCs) présentent des propriétés intrinsèques propres à notre espèce, dont une excitabilité intrinsèque réduite, pour laquelle les mécanismes moléculaires sous-jacents restent indéterminés. L'émergence de nouveaux gènes dupliqués dans les génomes des hominides et humains peut contribuer à ces spécificités propres à notre espèce.

Dans ce contexte, Baptiste Libé-Philippot a identifié un nouveau gène spécifique aux hominidés impliqué dans l'évolution des neurones humains : LRR37B. LRR37B code pour une protéine transmembranaire porteuse de répétitions riches en leucine (LRR) dans son domaine extracellulaire. Baptiste Libé-Philippot a trouvé que LRR37B est localisé au segment initial axonal (SIA) d'une sous-population de NPCs. Le SIA est un compartiment neuronal qui riche en canaux sodium dépendant du voltage (Nav) qui génèrent les potentiels d'action (i.e. les signaux électriques des neurones). Des enregistrements électrophysiologiques ont révélé que les NPCs de la souris, lorsqu'ils sont transfectés pour LRR37B, présentent une excitabilité intrinsèque réduite. En outre, des enregistrements électrophysiologiques dans des coupes corticales humaines (obtenues à partir de résections de biopsies corticales à l'UZ Leuven) ont révélé que la localisation endogène de LRR37B au SIA des NPCs humains est associée à une diminution de l'excitabilité intrinsèque. Baptiste Libé-Philippot a ensuite recherché des partenaires moléculaires de LRR37B en utilisant diverses approches biochimiques et a ainsi identifié deux ligands pour LRR37B : FGF13A et SCN1B. Ce sont deux régulateurs connus des Nav et sont encodés par des gènes associés à des troubles neurologiques (épilepsie, spectre autistique, déficience intellectuelle, syndrome de Dravet).

Ces résultats ont non seulement conduit à la dé-orphelinisation d'un récepteur transmembranaire spécifique aux hominidés, mais constituent aussi le premier exemple d'une protéine spécifique aux hominidés impliquée dans l'émergence de caractéristiques fonctionnelles des neurones humains, reliant potentiellement l'évolution neuronale humaine à des troubles neurologiques.





Dr. Julian Cheron, PhD (ULB)
Faculté de Médecine
Laboratoire de Neurophysiologie,
ULB-Neuroscience institute
Campus Erasme - CPI : 601/20,
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles

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

Drug addiction, defined as uncontrollable drug intake despite harmful consequences, is a major health problem. The number of deaths associated with cocaine use disorder (CUD) is increasing, and in contrast to tobacco and opioid addiction, no medication has been approved for CUD. Identifying risk factors and therapeutic targets is thus a pressing biomedical challenge. The neurobiological mechanisms that drive and sustain drug addiction involve the combination of neuronal and synaptic plasticity with modifications of gene expression, achieved, in part, through epigenetic mechanisms. By regulating chromatin-related processes, drug-induced epigenetic alterations contribute to the aberrant gene expression and cellular function that underlie drug addiction pathogenesis.

Histone post-translational modifications (PTMs) that control chromatin structures regulate drug-adaptive behaviors and the subsequent transition to addiction. Several chromatin modifications in the ventral tegmental area and nucleus accumbens (NAc), including histone H3 methylation, H3 and H4 acetylation, have been implicated in drug addiction. Still, the contribution of other histones and their PTMs is unclear.

In this work, we demonstrate that chronic cocaine administration increases H2A monoubiquitination in several brain regions, including the NAc and a non-canonical reward region—the thalamus. *Maged1* and the deubiquitinase *USP7* are further identified as key regulators of this histone PTM within the paraventricular thalamus (PVT). Our findings underscore the significant role of H2A monoubiquitination in driving cocaine-adaptive behaviors and transcriptional repression triggered by cocaine exposure. Accordingly, *Maged1* specific inactivation in thalamic *Vglut2* neurons, or *USP7* inhibition, blocks cocaine-evoked H2A monoubiquitination and cocaine locomotor sensitization.

Furthermore, we uncover genetic variations in *MAGED1* and *USP7* associated with altered susceptibility to cocaine addiction and to 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.

La toxicomanie, définie comme une consommation incontrôlable de drogues malgré ses conséquences néfastes, constitue un problème de santé majeur. Le nombre de décès associés aux troubles liés à l'usage de cocaïne (CUD) augmente et, contrairement à la dépendance au tabac et aux opioïdes, aucun médicament n'a été approuvé pour le CUD. L'identification des facteurs de risque et des cibles thérapeutiques constitue donc un défi biomédical urgent. Les mécanismes neurobiologiques qui conduisent et entretiennent la toxicomanie impliquent la combinaison de la plasticité neuronale et synaptique avec des modifications de l'expression des gènes, obtenues en partie grâce à des mécanismes épigénétiques. En régulant les processus liés à la chromatine, les altérations épigénétiques induites par les médicaments contribuent à l'expression génétique aberrante et à la fonction cellulaire qui sont à la base de la pathogenèse de la toxicomanie.

Les modifications post-traductionnelles des histones (PTM) qui contrôlent les structures de la chromatine régulent les comportements d'adaptation aux drogues et la transition ultérieure vers la dépendance. Plusieurs modifications de la chromatine dans l'aire tegmentale ventrale et le noyau accumbens (NAc), notamment la méthylation de l'histone H3 et l'acétylation de H3 et H4, ont été impliquées dans la toxicomanie. Pourtant, la contribution des autres histones et de leurs PTM n'est pas claire.

Dans ce travail, nous démontrons que l'administration chronique de cocaïne augmente la monoubiquitination H2A dans plusieurs régions du cerveau, notamment la NAc et une région de récompense non canonique, le thalamus. Maged1 et la deubiquitinase USP7 sont en outre identifiés comme des régulateurs clés de cette histone PTM au sein du thalamus paraventriculaire (PVT). Nos résultats soulignent le rôle important de la monoubiquitination H2A dans la conduite de comportements adaptatifs à la cocaïne et dans la répression transcriptionnelle déclenchée par l'exposition à la cocaïne. 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, nous découvrons des variations génétiques dans MAGED1 et USP7 associées 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.

Conférence/Conferentie



Prof. Alec Aeby, MD, PhD
Neuropédiatre et épileptologue
Mon adresse professionnelle
Service de Neurologie Pédiatrique
Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola (HUDERF)
Avenue JJ Crocq 15
1020 Bruxelles

From one fits all to precision medicine in pediatric epilepsy

Epilepsy is a brain disorder characterized by a long-lasting predisposition to generate epileptic seizures, provoked by an hyperexcitability and hypersynchrony of several brain networks. It is the fourth most common neurological disorder and one of the most common diagnoses seen by pediatric neurologists as more than 50% of epileptic patients are children younger than 10 years of age. In addition to having differences in clinical and EEG phenomena, epileptic children differ from adults in regard to etiological factors, response and cognitive side-effects of antiseizure medication (ASM), and outcome. It is now recognized that the immature brain also differs from the mature brain in the basic mechanisms of epileptogenesis and propagation of seizures. Therefore, therapeutic approaches to childhood seizure disorders are different from adults. Over the last decades, advances in genetics, neuroimaging and electroencephalogram (EEG) have enabled the aetiology of pediatric epilepsy to be identified earlier in the disease course than ever before. We have moved from a one fits all reactive attitude, treating patients after the onset of epilepsy and the initiation of seizures, to a proactive attitude that is more broadly integrated into a 'P4 medicine' approach, which is personalized, predictive, preventive and participatory. Several biomarkers are now available in our patients to predict which children will develop epilepsy or cognitive difficulties. In tuberous sclerosis complex (TSC), a multisystemic disease caused by a pathogenic variant in the TSC gene, the presence on EEG of interictal epileptic spikes before the occurrence of epileptic seizure is a predictive biomarker of the onset of epilepsy. One prospective study randomly assigned participants with TSC to receive preventive (before seizure onset in case of EEG abnormalities) or standard treatment (after seizure onset) and preventive treatment was associated with a reduced risk of epilepsy at 24 months of age. Thanks to their specific electroclinical presentation, we are now able to rapidly identify some monogenic epilepsies like SCN8A epilepsy, a sodium channelopathy, where neurons are hyperexcitable because of a gain-of-function in the SCN8A gene. This allows us to offer early personalized treatment with carbamazepine, that will normalize ion channel conductance, before the results of genetic testing. Growing evidence demonstrate that epilepsy impact the consolidation of procedural and declarative memory, particularly during sleep. Studies have shown that cognition in pediatric epileptic patients is negatively correlated to an early age of onset, the duration of epilepsy, persistence of seizures under treatment and the abundance of interictal epileptic discharges during sleep. It seems that sleep interictal epileptic activity hinder the hippocampal-thalamic-cortical network essential for declarative memory consolidation. This network may be restored in some cases by steroids treatment or surgical removal of the epileptogenic zone network, with the return to a normal developmental trajectory. Finally, gene therapy on animal models shows promising results for the treatment of some rare monogenic epilepsies.

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

L'épilepsie est un trouble cérébral caractérisé par une prédisposition durable à générer des crises épileptiques, provoquées par une hyperexcitabilité et une hypersynchronie de plusieurs réseaux cérébraux. Il s'agit du quatrième trouble neurologique le plus fréquent et de l'un des diagnostics les plus fréquemment posés par les neurologues pédiatriques, puisque plus de 50 % des patients épileptiques sont des enfants de moins de 10 ans. Outre les différences dans les phénomènes cliniques et EEG, les enfants épileptiques diffèrent des adultes en ce qui concerne les facteurs étiologiques, la réponse et les effets secondaires cognitifs des médicaments antiépileptiques, et le pronostic. Il est désormais reconnu que le cerveau immature diffère également du cerveau mature dans les mécanismes de base de l'épileptogenèse et de la propagation des crises. Par conséquent, les approches thérapeutiques de l'épilepsie pédiatrique sont différentes de celles de l'adulte. Au cours des dernières décennies, les progrès de la génétique, de la neuro-imagerie et de l'électroencéphalogramme (EEG) ont permis d'identifier l'étiologie de l'épilepsie pédiatrique plus tôt que jamais dans l'évolution de la maladie. Nous sommes passés d'une attitude réactive unique, consistant à traiter les patients après l'apparition de l'épilepsie et le début des crises, à une attitude proactive plus largement intégrée dans une approche de "médecine P4", qui est personnalisée, prédictive, préventive et participative. Plusieurs biomarqueurs sont maintenant disponibles chez nos patients pour prédire quels enfants développeront une épilepsie ou des difficultés cognitives. Dans la sclérose tubéreuse de Bourneville (TSC), une maladie multisystémique causée par une mutation du gène TSC, la présence sur l'EEG de pointes épileptiques interictales avant la survenue d'une crise d'épilepsie est un biomarqueur prédictif de l'apparition de l'épilepsie. Une étude prospective a assigné au hasard des participants atteints de TSC à recevoir un traitement préventif (avant l'apparition des crises en cas d'anomalies EEG) ou un traitement standard (après l'apparition des crises) et le traitement préventif a été associé à un risque réduit d'épilepsie à l'âge de 24 mois. Grâce à leur présentation électroclinique spécifique, nous sommes maintenant capables d'identifier rapidement certaines épilepsies monogéniques, comme l'épilepsie SCN8A, une canalopathie sodique où les neurones sont hyperexcitables en raison d'un gain de fonction dans le gène SCN8A. Cela nous permet de proposer un traitement personnalisé précoce à base de carbamazépine, qui normalisera la conductance des canaux ioniques, avant les résultats des tests génétiques. De plus en plus de preuves démontrent que l'épilepsie a un impact sur la consolidation de la mémoire procédurale et déclarative, en particulier pendant le sommeil. Des études ont montré que la cognition chez les enfants épileptiques est négativement corrélée à un âge précoce d'apparition de la maladie, à la durée de l'épilepsie, à la présence de médicaments anticonvulsivants, à l'absence de contrôle des crises par le traitement et à l'abondance des décharges épileptiques interictales pendant le sommeil. Il semble que l'activité épileptique interictale pendant le sommeil entrave le réseau hippocampo-thalamo-cortical, essentiel à la consolidation de la mémoire déclarative. Ce réseau peut être restauré par un traitement aux stéroïdes ou par le retrait de la zone épileptogène par voie chirurgicale dans certains cas bien sélectionnés, avec le retour à une trajectoire de développement normale. Enfin, la thérapie génique sur des modèles animaux donne des résultats prometteurs pour le traitement de certaines épilepsies monogéniques rares.

Conférence/Conferentie



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

Neurologie – Referentiecentrum voor Refractaire Epilepsie (RCRE), Universitair Ziekenhuis Gent

4Brain Onderzoeksgroep, Universiteit Gent

Technische Universiteit Eindhoven

Contact: UZGent – Corneel Heymanslaan 10, B-9000 Gent – 09 332 45 39

paul.boon@uzgent.be

Nieuwste inzichten in de behandeling van volwassenen met moeilijk behandelbare epilepsie

Hoofdpunten

- Meer dan 40% van de populatie heeft een neurologische aandoening (Lancet Neurol 2024). Neurologische aandoeningen zijn globaal bij de belangrijkste oorzaak van ziekte (2^{de}) en vroegtijdig overlijden (1^{ste}). De kosten van neurologische aandoeningen voor de maatschappij en de gezondheidszorg zijn bijzonder hoog.
- Epilepsie is één van de meest frequente ernstige neurologische aandoeningen (voorkomen in België: 1%) die gekenmerkt wordt door herhaalde en spontane aanvallen van een verandering van bewustzijn/gedrag/emotie en veroorzaakt wordt door een elektrische stoornis in de hersenschors.
- Epilepsie heeft een groot impact op het persoonlijk, professioneel en maatschappelijk leven van patiënten en hun omgeving.
- Epilepsie wordt behandeld met medicatie (anti-seizure medication: ASM).
- Er is veel vooruitgang in de ontwikkeling van ASM maar de resultaten blijven echter sedert decades hangen op het bereiken van aanvalsvrijheid in slechts 2/3 patiënten.
- Deze “moeilijk behandelbare (drug resistant epilepsy - DRE)” patiënten kunnen geholpen worden met chirurgische methodes.
- Epilepsiechirurgie is het wegnemen van een stuk hersenweefsel dat verantwoordelijk is voor het ontstaan van de epileptische aanvallen. Er zijn veel innovaties in de chirurgische technieken.
- Epilepsiechirurgie is zeer effectief, globaal wordt 50-60% van de patiënten langdurig aanvalsvrij zonder majeure bijwerkingen. Bepaalde patiëntengroepen doen het nog beter.
- Neurostimulatie is een geheel aan technieken die door middel van elektrische (of magnetische of acoustische) stimulatie van de hersenschors of diepe hersengebieden de aanvallen doet afnemen. Er zijn veel innovaties in neurostimulatie voor epilepsie.
- Andere behandelingen voor moeilijk behandelbare epilepsie zijn op een dieet gebaseerd.
- Het onderzoek en innovatie naar de behandeling van epilepsie focuseert zich op genetische, personalized medicine (“op maat”) en precision medicine technieken.
- Het Referentiecentrum voor Refractaire Epilepsie (RCRE) in het Universitair Ziekenhuis Gent en de onderzoeksgroep 4Brain van de Universiteit Gent voeren sinds 2000 geavanceerde en innovatieve behandelingen en klinisch en pre-klinische onderzoek uit in het domein van epilepsie (www.ugent.be – www.uzgent.be – www.4brain.be).

Samenvatting

Meer dan 40% van de populatie wereldwijd heeft een neurologische ziekte, waardoor dit de meest belastende en kostbare groep is op het gebied van niet-overdraagbare ziekten. De kosten van neurologische aandoeningen in de EU lopen op tot 500 miljard Euro/jaar.

Epilepsie betekent dat iemand minstens twee epileptische aanvallen heeft gehad. Epileptische aanvallen worden gedefinieerd als plotselinge veranderingen van bewustzijn, gedrag en emoties als gevolg van een hypersynchrone ontlading ter hoogte van de hersenschors. Deze ontstaat door een onevenwicht tussen remmende (inhibitorische) en stimulerende (excitatorische) mechanismen in de hersenen. Minstens 1% van de bevolking heeft epilepsie, waardoor het één van de meest voorkomende ernstige en chronische neurologische aandoeningen is.

De diagnose van epilepsie kan worden gesteld op basis van de voorgeschiedenis van de patiënt en een zorgvuldige beschrijving van de gebeurtenissen, en bevestigende informatie uit een elektro-encefalogram (EEG) en beeldvormingsonderzoeken zoals computertomografie (CT) en magnetische resonantie (MR), die mogelijk een onderliggend structureel letsel aantonen.

Epileptische aanvallen worden doorgaans **behandeld met anti-aanvalsgeneesmiddelen (ASM)**. Dit zijn geneesmiddelen die verschillende werkingsmechanismen kunnen hebben, zoals het verstoren van de ionkanaalfunctie (meestal blokkeren van natriumkanalen of interfereren met andere ionkanalen), het versterken van de inhibitorische neurotransmissie, of het verminderen van excitatorische neurotransmissie of het verstoren van de neurotransmissie, het intracellulaire transport van neurotransmitters. Ongeveer 2/3 van de patiënten zal aanvalsvrij worden zonder bijwerkingen wanneer één of twee ASM worden voorgeschreven.

Bij 1/3 patiënten kunnen de aanvallen niet onder controle worden gehouden en/of ervaren de patiënten onaantoonbare bijwerkingen. Deze patiënten worden **refractaire of medicatie resistente epilepsiepatiënten (drug resistant epilepsy, DRE-patiënten)** genoemd. Ondanks de ontwikkeling van meer dan 25 verschillende ASM, waarvan er vele de afgelopen 15 jaar beschikbaar zijn gekomen, is het aantal DRE patiënten niet significant afgenomen. Deze patiënten komen in aanmerking voor aanvullende niet-farmacologische behandelingen. Een belangrijke beperking van vrijwel alle farmaceutische onderzoeken naar epilepsie is de zelfrapportage van aanvallen met behulp van patiëntendagboeken, die met name onbetrouwbaar zijn vanwege onder- of overrapportage van gebeurtenissen. Apparaten die continue monitoring en registratie van EEG-signalen of andere biomarkers voor het optreden van aanvallen mogelijk maken, kunnen de betrouwbare evaluatie van therapeutische resultaten aanzienlijk verbeteren. Bovendien zijn ze een alarmmiddel bij aanvallen en kunnen ze een extra behandeling, enkel op het moment van de aanval (zgn. closed-loop behandeling), mogelijk maken.

Epilepsiechirurgie is een behandelingsoptie die tot doel heeft DRE patiënten aanvalsvrij te maken door het verwijderen van de epileptogene zone, het gebied van de hersencortex dat noodzakelijk en voldoende is voor het initiëren van aanvallen en waarvan verwijdering of ontkoppeling noodzakelijk is voor het stoppen van de aanvallen. Epilepsiechirurgie vereist een grondige pre-chirurgische evaluatie, inclusief het vaststellen van de aanwezigheid van resistentie tegen geneesmiddelen, het afbakenen van de epileptogene zone om een correcte operatie te kunnen uitvoeren en neurologische complicaties na de operatie te vermijden.

De pre-chirurgische evaluatie omvat een volledige anamnese, video-EEG-monitoring, MRI, neuropsychologisch onderzoek (evaluatie van geheugen, aandacht, taal, behendigheid en taaldominantie), positronemissietomografie (PET), magneto-encefalografie (MEG), functionele MRI (fMRI) en de intracarotid amobarbital-procedure (de zgn. WADA-test). Bij geselecteerde patiënten zal invasieve video-EEG-monitoring met behulp van subdurale en/of diepte-elektroden worden uitgevoerd om de lokalisatie van de epileptogene zone verder te bevestigen. De pre-chirurgische evaluatie kan uiteindelijk leiden tot wegname van hersenweefsel (**resectieve epilepsiechirurgie**), zoals anterieure temporale lobectomie of amygdalohippocampectomie bij patiënten met temporaalkwabepilepsie en hippocampale sclerose of leisionectomieën in andere hersengebieden.

Een groot gerandomiseerd klinisch onderzoek in meerdere centra heeft de superioriteit van resectieve chirurgie bij refractaire focale epilepsie bevestigd vergeleken met standaardtherapie met alleen ASM. Meer dan 60% van de patiënten zal vijf jaar na resectieve chirurgie aanvalsvrij blijven. Temporaalkwabepilepsie en de aanwezigheid van een laesie gaan gepaard met een grotere kans op langdurige aanvalsvrijheid. 40% van de patiënten met extratemporale en niet-laesionele epilepsie blijft aanvalsvrij tijdens de lange termijn follow-up. Resectieve epilepsiechirurgie brengt risico's met zich mee. De meest voorkomende maar meestal reversibele complicaties zijn bacteriële infecties (3%) en intracraniale bloeding, doorgaans asymptomatisch (2,5%). De sterfte geassocieerd met epilepsiechirurgie bedraagt minder dan 1%. Patiënten die worden afgewezen voor resectieve chirurgie en bij wie de epileptogene zone niet identificeerbaar is of zich in de functionele cortex bevindt, komen in aanmerking voor een **disconnectieve epilepsiechirurgie**, die ook het potentieel heeft om aanvallen substantieel te verminderen. Dit omvat procedures zoals corpus callosotomie, hemisferotomie en multiple subpiale transecties.

Bij patiënten die niet in aanmerking komen voor epilepsiechirurgie of die onsuccesvolle chirurgische ingrepen hebben ondergaan, is neurostimulatie een alternatieve optie. Neurostimulatie wordt gedefinieerd als het leveren van elektrische, magnetische of ultrasone energie aan het zenuwstelsel met als doel neurologische symptomen te verlichten. Vanaf de 18de eeuw werd het mogelijk om elektriciteit te controleren en elektrische energie op te slaan, en elektrische apparaten werden gebruikt voor het verdoven van pijn tijdens tandheelkundige operaties. Medisch ongecontroleerde en chronische pijnsyndromen werden in de jaren 1960 behandeld met diepe hersenstimulatie (DBS), gevolgd door ruggenmergstimulatie in de jaren 1970 tegen hardnekkige pijnsyndromen (neuropathische pijn).

Momenteel zijn de toepassingen van therapeutische elektrische stimulatie zeer divers en worden er nieuwe toepassingen ontwikkeld. Het moderne tijdperk van neuromodulatie van de hersenen begon met het gebruik van diepe hersenstimulatie (DBS) bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Dankzij moderne beeldvorming, waaronder functionele beeldvorming en verbeterde chirurgische technieken, zijn neurochirurgen nu in staat DBS elektroden vrijwel overal in de hersenen te implanteren met een hoge mate van nauwkeurigheid en relatieve veiligheid. Het succes van deze benadering van de motorische symptomen van de ziekte van Parkinson – essentiële tremor en dystonie (de meest voorkomende indicaties voor DBS) – heeft geleid tot enthousiasme voor het toepassen van DBS buiten bewegingsstoornissen in de neurologie en in de therapeutische domeinen van de psychiatrie, gedrag en cognitie. Tot nu toe hebben DBS-onderzoeken zich gericht op niet minder dan 40 verschillende hersenlocaties voor ten minste 30 klinische indicaties. De gemeenschappelijke noemer van deze onderzoekstoepassingen van DBS is hun bedoeling om symptomen van ziekten en aandoeningen te behandelen die ongevoelig zijn voor niet-chirurgische behandeling, of het nu gaat om tinnitus of obesitas, depressie of dementie, epileptische aanvallen of fantoompijn. Naast DBS is de stimulatie van de nervus vagus (NVS-VNS) een intussen vaak toegepaste behandeling voor DRE. Meer dan 450 patiënten werden met VNS voor epilepsie behandeld in het Universitair Ziekenhuis Gent, inclusief closed-loop VNS waarbij bij het begin van een aanval (dat door het toestel automatisch kan worden gedetecteerd) een extra stimulatie wordt gegeven om de aanval te stoppen, korter te of minder ernstig te maken. Dit is een vorm van behandeling “op maat” van de individuele patiënt. Meer dan 50% van de patiënten zien hun (vaak ernstige en frequente) aanvallen met minstens de helft verminderen en 10% wordt aanvalsvrij. De bijwerkingen van VNS zijn doorgaans mild en behandelbaar.

Het Gentse Referentiecentrum voor Refractaire Epilepsie en de onderzoeksgroep 4Brain zijn sedert meer dan 25 jaar actief in het onderzoek naar betere behandelingsmethoden voor moeilijk behandelbare epilepsie en het uitklaren van de anti-epileptische werkingsmechanismen van innovatieve behandelmethodes. Naast een grote klassieke epilepsiechirurgie activiteit wordt door de Gentse onderzoeksgroep, in samenwerking met Belgische en internationale partners onderzoek gedaan naar nervus vagus stimulatie, diepe hersenstimulatie in meerdere diepe hersenkernen en allerlei vormen van niet-invasieve neurostimulatie voor epilepsie. Verschillende first-in-man technieken werden eerst in het Universitair Ziekenhuis Gent toegepast, zowel wereldwijd, in Europa of in de Benelux. De onderzoeksgroep heeft de pivotale studies naar toepassing van closed-loop VNS en DBS van de anterieure



nucleus van de thalamus in Europa gecoördineerd. Daarnaast lopen in 4-Brain tal van preklinische onderzoekslijnen over bvb. DBS in de hippocampus, chemogenetische en optogenetische stimulatie, aanvalsonderdrukking door photocaged compounds en focale ultrasound (FUS) neuromodulatie en leasionele experimenten. Een deel van het neuromodulatie onderzoek in 4Brain wordt gesponsord door de Geneeskundige Stichting Koningin Elisabeth.

Contact: Prof. Paul Boon – paul.boon@uzgent.be
www.ugent.be – www.uzgent.be – www.4Brain.be