

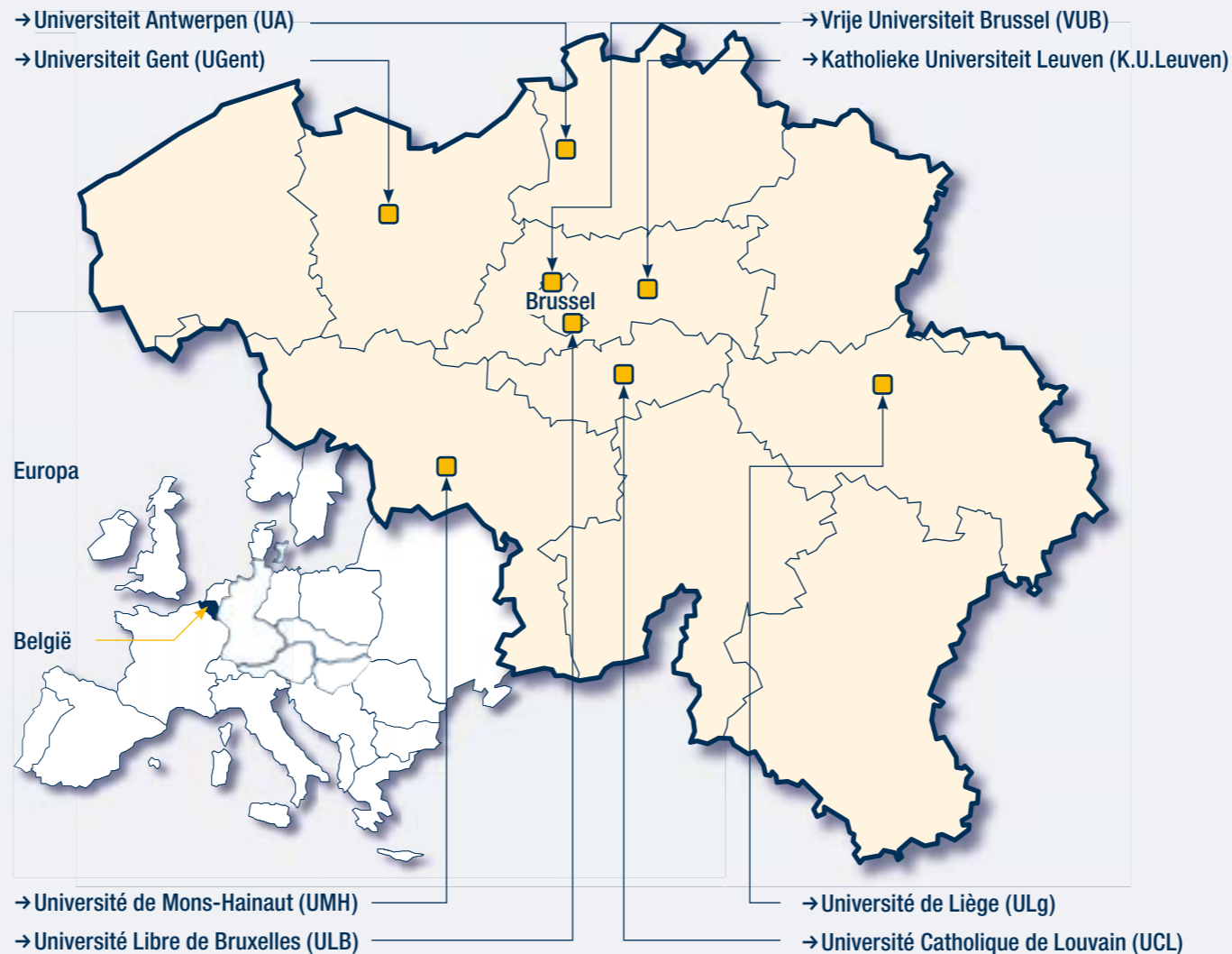
Raad van Bestuur 2009

- **Erevoorzitter**
 - H.K.H. Prinses Astrid
- **Voorzitter**
 - Baron Vanneste: *Eregouverneur van de provincie West-Vlaanderen*
- **Vice-voorzitter**
 - De heer Freddy Thielemans: *Burgemeester van de stad Brussel*
- **Afgevaardigd Bestuurder**
 - De heer Vincent Pardoën: *Intendant van de Civiele Lijst van de Koning*
- **Wetenschappelijk Directeur**
 - Prof. dr. em. Baron de Barsy: *Voorzitter van het Wetenschappelijk Comité*
- **Bestuurders**
 - Prof. dr. Axel Bossuyt: *Professor en hoofd Medische Beeldvorming VUB*
 - Prof. dr. Guy De Backer: *Voorzitter van de Bestuurscommissie van de Koninklijke Academie voor Geneeskunde van België*
 - Prof. dr. em. Viscount de Duve: *Nobelprijs 1974*
 - Prof. Baron Fiers: *Emeritus professor UGent*
 - Prof. dr. Janos Frühling: *Vast Secretaris van de "Académie Royale de Médecine de Belgique"*
 - Prof. Hervé Hasquin: *Vast Secretaris van de "Académie Royale des Sciences, des Lettres et des Beaux-Arts de Belgique"*
 - Graaf de Launoit: *Voorzitter van de Internationale Muziekwedstrijd Koningin Elisabeth van België*
 - Mevr. dr. ir. Elisabeth Monard: *Secretaris-generaal van het Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek Vlaanderen*
 - Prof. Baron Schamp: *Vast Secretaris van de Koninklijke Vlaamse Academie van België voor Wetenschappen en Kunsten*
 - Mevr. dr. ir. Véronique Halloin: *Secretaris-generaal van het "Fonds de la Recherche Scientifique – FNRS"*

Wetenschappelijk Comité 2008-2011

- **Voorzitter**
 - Prof. dr. em. Baron de Barsy
- **Effectieve leden**
 - Prof. dr. Wim Robberecht (K.U.Leuven)
 - Prof. dr. Patrick Cras (UA)
 - Prof. dr. Louis Hue (UCL)
 - Prof. dr. Paul Boon (UGent)
 - Prof. dr. Sylvain Meuris (ULB)
 - Prof. dr. Philippe Lefebvre (ULg)
 - Prof. dr. Jean Jacqy (UMH)
 - Prof. dr. em. Guy Ebinger (VUB)
- **Plaatsvervangende leden**
 - Prof. dr. Jan Goffin (K.U.Leuven)
 - Prof. dr. Marie-José Tassignon (UA)
 - Prof. dr. Pierre Gianello (UCL)
 - Prof. dr. Jan De Bleecker (UGent)
 - Prof. dr. Yvon Englert (ULB)
 - Prof. dr. Jacques Boniver (ULg)
 - Prof. dr. Olivier De Backer (FUNDP)
 - Prof. dr. Axel Bossuyt (VUB)
- **Administratief secretaris**
 - De heer Erik Dhondt

Universiteiten met onderzoeksprogramma's die gesteund worden door de G.S.K.E.



Contact-info

→ Directeur

- Prof. dr. em. Baron de Barsy
J.J. Crocqulaan 3
B-1020 Brussel - België
Tel.: +32 2 478 35 56
Fax: +32 2 478 24 13
GSM: +32 475 90 54 90
E-mail: thierry@debarsy.be

→ **Fiscaal aftrekbaar vanaf € 30** (voor schenkers die vallen onder de Belgische taks code)
ING 310-1003064-73 / IBAN: BE27 3101 0030 6473 / BIC: BBRUBEBB

→ Secretaris

- Mr. Erik Dhondt
J.J. Crocqulaan 3
B-1020 Brussel - België
Tel.: +32 2 478 35 56
Fax: +32 2 478 24 13
E-mail: fmre.gske@skynet.be, erik.dhondt@skynet.be, e.l.dhondt@skynet.be
www.fmre-gske.be, www.fmre-gske.eu, www.fmre-gske.com

Foto voorzijde © Marie-Noëlle Cruysmans



H.K.H. Prinses Astrid, Erevoorzitter van de Raad van Bestuur van de G.S.K.E.

Geneeskundige Stichting
Koningin Elisabeth

Onderzoeksprogramma's gefinancierd door de G.S.K.E. – Programma 2008-2010

→ Katholieke Universiteit Leuven (K.U.Leuven)

- Prof. dr. Peter Carmeliet

Unraveling the role and therapeutic potential of Flt1 receptor ligands in amyotrophic lateral sclerosis (ALS).

- Prof. dr. Peter Janssen

The presentation of three-dimensional shape in posterior parietal and premotor cortex of the rhesus monkey.

- Prof. dr. Wim Vanduffel

Large-scale causal functional interactions between cortical areas: from anatomy to neuro-pharmacology.

- Prof. dr. Rufin Vogels

Coding of biological motion in macaque monkeys: relating perception and neuronal selectivity.

→ Universiteit Antwerpen (UA)

- Prof. dr. Vincent Timmerman

Molecular genetics and biology of Charcot-Marie-Tooth neuropathies.

- Prof. dr. Christine Van Broeckhoven

Progranulin in neurodegenerative dementia: genetic, functional and neuropathological characterization.

→ Université Catholique de Louvain (UCL)

- Prof. dr. André Goffinet

Genetic, molecular and cellular mechanisms of cortical development.

- Dr. Emmanuel Hermans

Cellular crosstalks in amyotrophic lateral sclerosis: influence of neuroinflammation on astrocyte function and stem cell differentiation.

→ Universiteit Gent (UGent)

- Prof. dr. Frans Van Roy

Functional analysis of novel adhesive and signaling proteins in development and tumorigenesis of neural tissues.

→ Université Libre de Bruxelles (ULB)

- Prof. dr. Marc Parmentier

Characterization of G protein-coupled receptors involved in drug addiction and motor diseases.

- Prof. dr. Serge Schiffmann

Roles of specific neuronal populations in functions and disorders of basal ganglia: a transgenic and molecular approach.

- Dr. Pierre Vanderhaeghen

Mechanisms of the development and evolution of the cerebral cortex.

→ Université de Liège (ULg)

- Prof. dr. Pierre Maquet

Characterization of spontaneous brain activity in unconscious participants by multimodal functional neuroimaging.

- Prof. dr. Gustave Moonen

Characterization of new cellular and molecular mechanism underlying migration of interneurons in the telencephalon.

→ Université de Mons-Hainaut (UMH)

- Dr. Laurence Ris

Role of protein synthesis in late long-term potentiation (L-LTP).

→ Vrije Universiteit Brussel (VUB)

- Prof. dr. Yvette Michotte

Exploration of the memory enhancing effects of angiotensin IV and unravelling its mechanism of action.

Historiek, evolutie en actueel

Bouwend op de ervaring die Ze had opgedaan tijdens de Eerste Wereldoorlog, vooral in de vier hospitalen aan het Belgische front, richtte Koningin Elisabeth in 1926 de naar Haar genoemde geneeskundige stichting op. Ze beoogde hiermee het laboratoriumonderzoek te stimuleren en een nauwe samenwerking tot stand te brengen tussen vorsers en ziekenhuisartsen, omdat de kwaliteit van hun relatie bepalend werd geacht voor het welzijn van de patiënten.

Gedurende enkele decennia werd in de laboratoria van de G.S.K.E. wetenschappelijk onderzoek verricht in zeer uiteen lopende domeinen van de geneeskunde, zoals de biochemie, de bacteriologie, de cytologie.

In 1986 moest echter afgezien worden van het zelf beheren van een onderzoekscentrum. Enerzijds om budgettaire redenen en anderzijds door het geleidelijk uitwijken van de vorsers naar de nieuwe academische ziekenhuizen die inmiddels in de omgeving van Brussel waren opgericht.



Baron Vanneste,
Voorzitter van de Raad van Bestuur

Voor de periode 2008-2010 worden deze 16 universitaire ploegen gesteund met een globale jaarlijkse subsidie van bijna € 0,9 miljoen.



Prof. dr. em. Baron de Barys,
Wetenschappelijk Directeur

De Raad van Bestuur beslist om in de toekomst onderzoeks ploegen behorende tot de verschillende universiteiten verdeeld over het nationaal grondgebied te steunen. Het accent ligt op de neuro-wetenschappen. De G.S.K.E. steunt momenteel 16 universitaire ploegen verspreid over het ganse land die, met behulp van geavanceerde technieken, zich wijden aan de studie van zowel de normale als de gestoorde werking van het zenuwstelsel: de slaap, de ontwikkelingsstoornissen, de schedeltrauma's, de ruggen mergletsels, het hersenverouderingsproces, de dementie...

Het wetenschappelijk comité van de stichting evalueert de projecten die voorgesteld worden voor subsidiëring en geeft advies aan de raad van bestuur. De financiële steun aan een project geldt in principe voor een periode van drie jaar.

De onderzoeksprogramma's, die gefinancierd worden door de G.S.K.E., genieten een internationale bekendheid.

De Stichting, resultaat van het doorzicht en de generositeit van Koningin Elisabeth omringd door enkele mecenasen, is en zal steeds een krachtige katalysator blijven van de samenwerking tussen alle universitaire ploegen van ons land.

In maart 2007 lanceert de Geneeskundige Stichting Koningin Elisabeth (G.S.K.E.) een oproep voor nieuwe projecten voor het bekomen van onderzoekskredieten voor de periode 2008-2010. Het wetenschappelijk comité werd samengeroepen op 10 november 2007 om de 69 ontvangen projecten van fundamenteel neurologisch onderzoek te evalueren. Het evaluatie voorstel werd door de wetenschappelijk directeur voorgelegd aan de Raad van Bestuur op 4 december 2007 die 16 projecten heeft weerhouden.

Op 8 april 2008 heeft de Raad van Bestuur eveneens 4 projecten weerhouden voor het toekennen van de wetenschappelijke prijzen 2008 van de G.S.K.E.

De onderzoeksresultaten van de verschillende ploegen worden elk jaar in een rapport gebundeld.

H.K.H. Prinses Astrid is Erevoorzitter van de raad van bestuur van de G.S.K.E., die vijftien leden telt. De Prinses heeft Z.M. Koning Albert II, na de troonsbestijging, als lid van de raad opgevolgd. Het wetenschappelijk comité, adviesorgaan van de raad van bestuur, bestaat momenteel uit tien effectieve leden. De voorzitter is lid van de raad van bestuur. De andere leden zijn vertegenwoordigers van de medische faculteiten benoemd door de universiteiten.

Op voorstel van het Wetenschappelijk comité dat gebaseerd is op de evolutierapporten 2008 van de onderzoeksteams, heeft de Raad van Bestuur op 18 maart 2009 4 projecten weerhouden voor de wetenschappelijke prijzen 2009.



De heer Vincent Pardoën, Afgevaardigd Bestuurder

Wetenschappelijke prijzen georganiseerd door de G.S.K.E.

2007

→ Solvay Prize

- Prof. dr. Vincent Timmerman (UA)

Molecular genetics and biology of Charcot-Marie-Tooth neuropathies.

→ Prijs Baron van Gysel de Meise

- Prof. dr. Marc Pamentier (ULB)

Characterization of the role of G protein-coupled receptors in the central nervous system by using genetically invalidated mouse models.

→ Prijs Monique Brauns

- Prof. dr. Pierre Maquet (ULg)

Human Brain Function in sleep.

Studies in man by multimodal functional neuroimaging.

2008

→ UCB Award 2008 – UCB Prijs voor neurowetenschappelijk onderzoek in België

- Prof. Rik Vandenberghe, MD, PhD (K.U.Leuven)

Functional reorganisation of the language system in probable Alzheimer's disease, primary progressive aphasia, and cognitive aging.

→ Prijs Burggravin Valine de Spoelberch

- Prof. Veerle Baekelandt (K.U.Leuven)

The role of the Parkinson's disease linked kinases LRRK2 and PINK1 in cellular signalling: A cellular and in vivo study.

→ Solvay Prize

- Prof. Eric Bellefroid (ULB)

Molecular mechanisms of early neural crest development.

→ Prijs Baron van Gysel de Meise

- Prof. Bruno Rossion (UCL)

Clarifying the functional neuroanatomy of human face recognition by combining neuroimaging and studies of brain-damaged neurological patients.

→ Prijs Monique Brauns

- Prof. Ludo Van Den Bosch (K.U.Leuven)

Role of excitotoxicity in motor neuron degeneration.

2009

→ Solvay Prize

- Prof. dr. Pierre Vanderhaeghen (ULB)

Molecular mechanisms controlling the development and evolution of the cerebral cortex.

→ Prijs Baron van Gysel de Meise

- Prof. dr. Peter Carmeliet (K.U.Leuven)

Unraveling the role and therapeutic potential of Flt1 receptor ligands in amyotrophic lateral sclerosis (ALS).

→ Prijs CBC

- Prof. dr. Pierre Maquet (ULg)

Characterization of spontaneous brain activity in unconscious participants by multimodal functional neuroimaging (EEG, fMRI, PET).

→ Prijs Monique Brauns

- Prof. dr. André Goffinet (UCL)

Genetic, molecular and cellular mechanisms of cortical development.

Prijs – Prix Baron van Gysel de Meise 2009

→ **Unraveling the role and therapeutic potential of Fit1 receptor ligands in amyotrophic lateral sclerosis (ALS).**

Inleiding

Prof. Dr. Peter Carmeliet en zijn onderzoeksgroep richtten hun onderzoek op het ontrafelen van de moleculaire basis van angiogenese (de vorming van bloedvaten) en het vertalen van deze genetische inzichten in therapeutische concepten. Recent sloeg Peter Carmeliet met zijn onderzoek een nieuw richting in, waar hij de onverwachte link tussen bloedvaten en zenuwen wil bestuderen. Deze **NEURO-VASCULAIRE** link, oorspronkelijk ontdekt zo'n 500 jaar geleden door de Belgische anatoom Andreas Vesalius (hij herkende de parallel anatomische patronen tussen vaten en zenuwen), is van medisch belang voor gezondheid en ziekte.

De missie van de onderzoeksgroep van Peter Carmeliet is: *(i)* de bestaande expertise op het gebied van **ANGIOGENESE** blijven toe te passen en uit te bereiden: door de genetische basis verder te ontrafelen, nieuwe angiogene genen te ontdekken en hun functie *in vivo* te bepalen; door het therapeutische potentieel van de nieuwe ("in huis ontwikkelde") angiogenese remmers preklinisch en klinisch te screenen, identificeren en evalueren, door strategieën vanuit het labo tot de kliniek en vice versa te gebruiken, de algehele efficiëntie te verbeteren en de resistentie tegen anti-angiogene behandelingen te reduceren *(ii)* te investeren in onderzoek naar de **NEURO-VASCULAIRE** link: door het moleculaire mechanisme, en in het bijzonder de rol te definiëren van de *Vasculaire Endotheliale Groeifactor* (VEGF) familie en andere angiogene genen, in de neuro-vasculaire link in ontwikkeling en neurodegeneratie; door bijkomende VEGF-gebaseerde therapeutische strategieën preklinisch te ontwikkelen en het therapeutisch potentieel van VEGF in Amyotrofe Laterale Sclerose (ALS) klinisch te evalueren.

Onderzoek

ALS is een tragische aandoening waarbij de motorneuronen in het centraal zenuwstelsel selectief en progressief afsterven. Hierdoor atrofiëren de spraak-, beweging, en ademhalingsspieren en geraakt de ALS patiënt geleidelijk verlamd. ALS is een relatief frequente neurodegeneratieve aandoening die 5 à 10 sterftes per 100.000 mensen veroorzaakt. Omdat de precieze oorzaak van ALS in vele gevallen niet gekend is, is er momenteel geen doeltreffende therapie beschikbaar. Het enige geneesmiddel geregistreerd in België is Rilutek® (riluzol). Rilutek® vertraagt weliswaar het verzwakken van de spieren maar verlengt de levensverwachting van een ALS patiënt met slechts drie maanden. Er is dus dringend nood aan een meer afdoende therapie voor deze schrijnende aandoening. Enkele jaren geleden werd op het laboratorium van Prof. Carmeliet de onverwachte maar spectaculaire ontdekking gedaan dat VEGF, één van de voornaamste regulators van bloedtoevoer en bloedvatvorming, ook belangrijk is voor motorneuronen. Zo ontwikkelden transgene muizen die onvoldoende VEGF produceren (VEGF^{0/0} muizen) een progressieve vorm van motorneurondegeneratie met neuropathologische en klinische kenmerken van ALS. Verder onderzoek bracht aan het licht dat een tekort aan VEGF ook bij de mens het risico op ALS vergroot. Deze inzichten hebben aangetoond dat VEGF een veelbelovend kandidaat is om ALS te behandelen.

Door VEGF op verschillende manieren toe te dienen, kon vastgesteld worden dat VEGF consistent de klinische outcome in diersystemen voor ALS verbeterde. Intracerebroventriculaire toediening van het VEGF eiwit verlengde de levensverwachting van ratten met 15% - daarmee werd voor het eerst aangetoond dat ook recombinante eiwittherapie een gunstig effect kan hebben in diersystemen van ALS. Klinische trials op ALS patienten zijn in November 2008 van start gegaan.

VEGF is een aantrekkelijk molecuul om nieuwe therapieën in ALS te ontwikkelen. VEGF behoort echter tot een familie van groeifactoren die mogelijk allemaal een rol spelen in ALS. Zo blijkt het VEGF homoloog, **VEGF-B**, een rol te spelen in cerebrovasculaire aandoeningen. Verder onderzoek binnen het laboratorium van Prof. Peter Carmeliet zal zich focussen op de rol van VEGF-B, en zijn receptor Flt1. Zo hoopt de onderzoeksgroep het mechanisme en therapeutisch potentieel van VEGF-B in ALS te kunnen ontrafelen. Hiervoor zal gebruik gemaakt worden van de beschikbare ALS dierenmodellen door deze verder te karakteriseren en na te gaan of VEGF-B: *(i)* rechtstreeks inwerkt via motorneuronen; onrechtstreeks *(ii)* via gliacellen of *(iii)* via satellietcellen in de skeletspieren. Het therapeutisch effect van VEGF-B zal tevens met gentherapie en eiwittherapie in transgene muizen worden nagaan.

- Prof. dr. Peter Carmeliet (K.U.Leuven)
Vesalius Research Institute
Campus Gasthuisberg, Herestraat 49 – 3000 Leuven, Belgium
Tel.: +32 16 34 57 72
E-mail: Peter.Carmeliet@med.kuleuven.be

Prijs – Prix CBC 2009

→ **Characterization of spontaneous brain activity in unconscious participants by multimodal functional neuroimaging (EEG, fMRI, PET).**

Nos travaux visent à mieux connaître le sommeil humain normal grâce à l'utilisation des techniques de neuroimagerie cérébrale multimodale (électro-encéphalographie, imagerie par résonance fonctionnelle) chez l'homme. Trois domaines de recherche sont explorés.

Le premier domaine de recherche concerne la régulation de la veille et du sommeil. L'horloge des phases de veille et de sommeil sont le fruit d'une double régulation. L'une, circadienne, témoigne de l'activité de notre horloge interne, située dans le noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus, dont la période d'oscillation spontanée est proche de 24 heures. L'autre rend compte de la pression de sommeil qui croît avec la durée de la veille préalable. Ce facteur homéostatique est encore mal connu mais semble intimement lié au fonctionnement cérébral et aux besoins énergétiques neuronon-gliaux qui en découlent. Nos travaux récents ont montré, pour la première fois chez l'homme, que ces deux facteurs n'agissent pas de manière indépendante mais au contraire interagissent étroitement. Leur interaction se traduit par exemple par une modulation de l'activité de l'aire suprachiasmatique par le besoin de sommeil accumulé (Science, 2009).

La lumière est le synchronisateur principal de l'horloge interne. L'information concernant le niveau de lumière ambiante est transmise au cerveau par un système de photoréception particulier, utilisant la mélanopsine comme photopigment. Ce dernier est particulièrement sensible à la lumière bleue. Nos travaux ont montré l'effet de la lumière, en particulier la lumière bleue, sur le fonctionnement cérébral (Current Biology, 2006 ; PLoS One 2007).

Le deuxième domaine de recherche concerne la caractérisation de l'activité cérébrale régionale liée aux oscillations typiques du sommeil, comme les fuseaux ou les ondes lentes du sommeil lent. Grâce à l'enregistrement simultané de données électro-encéphalographiques et de résonance magnétique fonctionnelle, nous avons pu, pour la première fois, montrer que les fuseaux de sommeil s'accompagnaient d'une activité systématique dans le thalamus, les cortex temporal supérieur et cingulaire antérieur (PNAS, 2007). Les ondes lentes du sommeil sont elles associées à une activité de certaines régions des cortex frontal et pariétal mais aussi du tronc cérébral et du cervelet (PNAS, 2008).

Le troisième domaine de recherche cherche à déterminer quelle est l'importance fonctionnelle respective des périodes de veille et de sommeil, notamment leur implication dans la consolidation des traces mnésiques. Nous avons montré que l'activité régionale cérébrale était modifiée par un apprentissage préalable (Nature Neuroscience, 2000 ; Neuron, 2004) et que la privation de sommeil modifiait la consolidation des traces mnésique, même à long terme, six mois après l'encodage (PLoS Biology, 2007 ; PNAS, 2007).

- Prof. dr. Pierre Maquet (Ulg)
Cyclotron Research Centre - B30
University of Liège - Sart Tilman – 4000 Liège, Belgium
Tel.: + 32 4 366 36 87 – Fax: + 32 4 366 29 46
E-mail: pmaquet@ulg.ac.be

Prijs – Prix Monique Brauns 2009

→ **Genetic, molecular and cellular mechanisms of cortical development.**

Le groupe de André Goffinet et Fadel Tissir étudie le rôle des gènes de polarité cellulaire planaire au cours du développement.

Pour ce faire, ils ont produit des mutants constitutifs et conditionnels pour les cadhérines Celsr1, 2 et 3 et analysent les phénotypes neurologiques résultant de ces mutations.

- Prof. dr. André Goffinet (UCL)
Univ. Louvain Med. School
73, Av. E. Mounier, box DENE 73.82 – 1200 Brussels, Belgium
Tel.: +32 2 764 73 86 – Fax: +32 2 764 74 85
E-mail: Andre.Goffinet@uclouvain.be
Website: www.md.ucl.ac.be/dene/

Wetenschappelijk Comité 2008-2011 – Comité Scientifique 2008-2011

→ **Voorzitter – Président**
- Prof. dr. em. Baron de Barys

→ **Effectieve leden – Membres effectifs**
- Prof. dr. Wim Robberecht (K.U.Leuven)
- Prof. dr. Patrick Cras (UA)
- Prof. dr. Louis Hue (UCL)
- Prof. dr. Paul Boon (UGent)
- Prof. dr. Sylvain Meuris (ULB)
- Prof. dr. Philippe Lefebvre (ULg)
- Prof. dr. Jean Jacqy (UMH)
- Prof. dr. em. Guy Ebinger (VUB)

→ **Plaatsvervangende leden – Membres suppléants**
- Prof. dr. Jan Goffin (K.U.Leuven)
- Prof. dr. Marie-José Tassignon (UA)
- Prof. dr. Pierre Gianello (UCL)
- Prof. dr. Jan De Bleecker (UGent)
- Prof. dr. Yvon Englert (ULB)
- Prof. dr. Jacques Boniver (ULg)
- Prof. dr. Olivier De Backer (FUNDP)
- Prof. dr. Axel Bossuyt (VUB)

→ **Administratief secretaris – Secrétaire administratif**
- De heer Erik Dhondt

Contact-info

→ **Directeur**
- Prof. dr. em. Baron de Barys
J.J. Crocq/laan 3, Avenue J.J. Crocq
B-1020 Brussel/Bruxelles - België/Belgique
Tel.: +32 2 478 35 56
Fax: +32 2 478 24 13
GSM: +32 475 90 54 90
E-mail: thierry@debarys.be

→ **Secretaris – Secrétaire**
- De heer Erik Dhondt
J.J. Crocq/laan 3, Avenue J.J. Crocq
B-1020 Brussel/Bruxelles - België/Belgique
Tel.: +32 2 478 35 56
Fax: +32 2 478 24 13
E-mail: fmre.gske@skynet.be, erik.dhondt@skynet.be, e.l.dhondt@skynet.be

www.fmre-gske.be, www.fmre-gske.eu, www.fmre-gske.com

→ **Fiscaal aftrekbaar vanaf € 30** (voor schenkers die vallen onder de Belgische taks code) – **Deductibilité fiscale à partir de € 30** (pour les donateurs qui relèvent de la taxe code belge)
ING 310-1003064-73
IBAN: BE27 3101 0030 6473
BIC: BBRUBEBB

Wetenschappelijke prijzen 2009

Prix scientifiques 2009

4 juni 2009

Uitreiking – Remise

Geneeskundige Stichting
Koningin Elisabeth

Fondation Médicale
Reine Elisabeth

→ **Functional reorganization of the language system in probable Alzheimer's disease primary progressive aphasia, and cognitive aging**

In het Laboratorium voor Cognitieve Neurologie onderzoeken we ondermeer bij patiënten met focale corticale ischemie of met corticale neurodegeneratieve aantasting welke delen van het taalnetwerk beschadigd zijn, welke weerslag dit heeft op specifieke taalprocessen en via welke mechanismen de hersenen voor dergelijke schade kunnen compenseren.

"Amnesic mild cognitive impairment" (MCI) is klinisch gekenmerkt door geïsoleerde aantasting van het episodisch geheugen en relatieve bewaring van de instrumentele activiteiten van het dagelijks leven. MCI is op dit ogenblik de beste klinische benadering van het pre-dementiestadium van de ziekte van Alzheimer (AD). We gingen in een fMRI studie bij 13 MCI patiënten en 14 controles na of er subklinische aantasting is van het taalsysteem [4] bij MCI. Als enige gebied binnen het taalnetwerk bleek het posterieure derde van de linker s. temporalis superior (STS) aangetast bij amnestisch MCI. Deze hypo-activiteit correleerde met een verminderde snelheid van identificatie van visueel gepresenteerde woorden [6].

Op grond hiervan [6] voorspelden we dat net zoals bij MCI patiënten, ook bij patiënten met een beginstadium van klinisch vermoedelijke ziekte van Alzheimer het posterieure derde van de linker STS een area van predilectie zou zijn. In een consecutieve reeks van 15 AD patiënten t.o.v. 16 controlepersonen bleek het posterieure derde van de STS dat hypo-actief was bij MCI, ook bij AD hypo-actief [3]. In de rechterhemisfeer was er verhoogde activiteit contralateraal aan het hypo-actieve linker STS gebied in een subset van de AD patiënten. Deze subset van AD patiënten vertoonden allen een normale figuurbenoeming op de Boston Naming test (BNT), een conventionele test van woordvinding. Patiënten die de rechter STS minder of in gelijke mate activeerden t.o.v. normalen, scoorden op de BNT pathologisch [3]. Hieruit besluiten we dat functionele reorganisatie van het taalnetwerk optreedt in een vroegtijdig stadium van AD: Er is activatie buiten het normaal geactiveerde netwerk en ten tweede correleert deze activiteit positief met performantie.

Voor het eerst is het mogelijk om bij de ziekte van Alzheimer Aβ amyloïddepositie te meten met Pittsburgh Compound B (PIB), gemarkeerd met ¹¹C of meer recent ¹⁸F [2]. Door de integratie van functionele MRI en PIB-PET toonden we aan dat de klinische taaldeficits van de patiënten hoofdzakelijk samenhangen met de functionele MRI-patronen, m.n. de graad van functionele reorganisatie, eerder dan met de hoeveelheid Aβ amyloïddepositie [3]. Een tweede belangrijke uitkomst van dit onderzoek [3] was de aanwezigheid van verhoogde Aβ amyloïddepositie bij een subset van cognitief intacte oudere vrijwilligers (3/16). Nauwgezet neuropsychologisch onderzoek toonde geen onderscheid qua cognitieve performantie tussen de PIB-positieve en de PIB-negatieve vrijwilligers.

In dit project zullen we functionele reorganisatie in respons op Aβ-gerelateerde schade op volgende manier verder onderzoeken:

We zullen de hypothese testen dat PIB-positieve cognitief intacte vrijwilligers in staat zijn om tijdens taaltaken te compenseren voor de verhoogde amyloïddepositie door rekrutering van de rechter STS. We zullen nagaan of PIB-positieve, cognitief intacte vrijwilligers meer rechter STS activiteit vertonen dan PIB-negatieve vrijwilligers tijdens associatief-semanticke taken. We zullen ook bepalen hoe 2 genetische polymorfismen, apolipoproteïne E ε4 en Brain Derived Neural Growth Factor (BDNF) val66met, PIB-positiviteit en functionele reorganisatie beïnvloeden bij cognitief intacte vrijwilligers. Het vermelde BDNF polymorfisme is geassocieerd met verminderde neurale plasticiteit en verlaagde amplitude van hippocampale fMRI activiteit tijdens episodische geheugentaken.

Dit onderzoek zal inzicht verlenen in functionele reorganisatie in het vroegtijdig stadium van klinisch vermoedelijke ziekte van Alzheimer.

- Prof. Rik Vandenberghe, MD, PhD (K.U.Leuven)

Afdeling Experimentele Neurologie, K.U.Leuven
UZ Herestraat 49 bus 7003 – 3000 Leuven
Tel.: +32 16 34 42 80 – Fax: +32 16 34 42 85
E-mail: Rik.Vandenberghe@med.kuleuven.be
Website: www.kuleuven.ac.be/molvirgen/

→ **15:00 Inleiding – Introduction**

- Baron Vanneste

Voorzitter van de Raad van Bestuur – Président du Conseil d'Administration

→ **Toespraak – Allocution**

- H.K.H. Prinses Astrid – S.A.R. La Princesse Astrid

Erevoorzitter – Présidente d'honneur

→ **Voorstelling laureaten – Présentation des lauréats**

- Prof. dr. em. Baron de Barys

Wetenschappelijk directeur – Directeur scientifique

→ **Tussenkomst – Intervention**

- Mr. Werner Cautreels, Solvay nv

Group General Manager Pharma Sector

- Mr. Gilbert Heregots

Prix Monique Brauns

→ **Overhandiging van de prijzen door H.K.H. Prinses Astrid – Remise des prix par S.A.R. La Princesse Astrid**

- Prijs – Prix Monique Brauns 2009

aan/au prof. dr. André Goffinet (UCL)

- Prijs – Prix CBC 2009

aan/au prof. dr. Pierre Maquet (ULg)

- Prijs – Prix Baron van Gysel de Meise 2009

aan/au prof. dr. Peter Carmeliet (K.U.Leuven)

- Solvay Prize 2009

aan/au prof. dr. Pierre Vanderhaeghen (ULB)

→ **Voorstelling laureaat prijs UCB Award – Présentation du lauréat du prix UCB Award**

- Prof. dr. em. Baron de Barys

Wetenschappelijk directeur – Directeur scientifique

→ **Voorstelling – Présentation UCB**

- Mevr. Iris Löw-Friedrich

Exc. vice Pres. Dev. Chief Med. Off.

- Mr. Didier Malherbe

Administrateur délégué UCB Belgium

→ **Voorstelling - Présentation UCB Award**

- Prof. Rik Vandenberghe, MD, PhD (K.U.Leuven)

→ **Overhandiging van de prijs – Remise du prix**

- H.K.H. Prinses Astrid – S.A.R. La Princesse Astrid

→ **Receptie – Réception**

→ **UCB Award**

UCB Prijs voor neurowetenschappelijk onderzoek in België

Prix UCB pour la recherche scientifique en Belgique

- € 100.000

- Aan/Au prof. Rik Vandenberghe, MD, PhD (K.U.Leuven)

Functional reorganization of the language system in probable Alzheimer's disease primary progressive aphasia, and cognitive aging

→ **Solvay Prize 2009**

- € 25.000

- Aan/Au prof. dr. Pierre Vanderhaeghen (ULB)

Molecular mechanisms controlling the development and evolution of the cerebral cortex.

→ **Prijs – Prix Baron van Gysel de Meise 2009**

- € 12.500

- Aan/Au prof. dr. Peter Carmeliet (K.U.Leuven)

Unraveling the role and therapeutic potential of Flt1 receptor ligands in amyotrophic lateral sclerosis (ALS).

→ **Prijs – Prix CBC 2009**

- € 5.000

- Aan/Au prof. dr. Pierre Maquet (Ulg)

Characterization of spontaneous brain activity in unconscious participants by multimodal functional neuroimaging (EEG, fMRI, PET).

→ **Prijs – Prix Monique Brauns 2009**

- € 3.000

- Aan/Au prof. dr. André Goffinet (UCL)

Genetic, molecular and cellular mechanisms of cortical development.

→ **Des cellules souches au cortex cérébral: mécanismes et applications aux maladies neurologiques.**

Le cortex cérébral est l'une des structures les plus importantes de notre cerveau: c'est lui qui contrôle nos mouvements, nos perceptions, et nos fonctions cognitives supérieures comme le langage articulé ou la pensée abstraite. Il est aussi la cible de nombreuses maladies neurologiques (accidents vasculaires, maladies dégénératives, retards mentaux et troubles neuropsychiatriques, épilepsies), dont beaucoup restent incurables aujourd'hui. En corrélation avec ses nombreuses fonctions, le cortex cérébral est organisé selon de multiples niveaux de complexité: il est constitué de plusieurs centaines de types de neurones différents, répartis en diverses couches et aires corticales spécifiques. Cette myriade de neurones spécialisés est essentielle à l'exercice des diverses fonctions corticales.

Si la complexité du cortex lui confère sa puissance fonctionnelle, elle rend aussi son étude particulièrement difficile. Face à ce constat, nous avons au cours des dernières années tenté de générer des « modèles réduits » du cortex, s'appuyant sur les technologies émergentes des cellules souches embryonnaires pluripotentes (cellules ES). Ces cellules se caractérisent par deux propriétés essentielles: d'une part la capacité d'auto-renouvellement (qui confère à ces cellules une certaine forme d'immortalité), et d'autre part la pluripotence (qui est la capacité à se différencier en de nombreux types cellulaires). Récemment, les travaux de notre équipe ont ainsi permis de montrer que les cellules ES de souris peuvent être transformées en neurones du cortex, selon un mécanisme qui récapitule une grande partie de la complexité corticale, mais au sein de boîtes de cultures cellulaires. Ces neurones, bien que générés entièrement en dehors du cerveau, sont fonctionnels et ressemblent en tous points examinés aux neurones corticaux natifs. De façon cruciale, lorsque ces cellules corticales différenciées in vitro sont greffées dans le cortex de souris, elles développent des connexions avec le cerveau hôte qui sont très similaires à celles du cortex cérébral.

Ces données ont ainsi permis de proposer un mécanisme intrinsèque de développement du cortex cérébral, qui constitue un outil potentiellement prometteur non seulement pour l'étude du développement cortical, mais aussi pour la recherche pharmaceutique et médicale. En effet, ce système offre pour la première fois l'accès à une source illimitée et fiable de neurones spécifiques du cortex, pouvant être utilisés pour « modéliser » le développement du cortex cérébral les normal et pathologique. A plus long terme, les neurones ainsi générés artificiellement pourraient aussi être utilisés dans la perspective de thérapies cellulaires de maladies neurologiques touchant le cortex.

- Prof. dr. Pierre Vanderhaeghen (ULB)

*Institute of Interdisciplinary Research (IRIBHN)
ULB, Campus Erasme
808, Route de Lennik – 1070 Brussels, Belgium
Tel.: +32 2 555 41 86 – Fax: +32 2 555 46 55
E-mail: pvdhaegh@ulb.ac.be*

Prix Monique Brauns 2009

€ 3.000

**Remise du prix par S.A.R. la Princesse Astrid et
Monsieur Heregots**

Lauréat

Prof. dr. André Goffinet (UCL)

Univ. Louvain Med. School

73, Av. E. Mounier, box DENE 73.82 – 1200 Brussels, Belgium

Tel.: +32 2 764 73 86 – Fax: +32 2 764 74 85

E-mail: Andre.Goffinet@uclouvain.be

Website: www.md.ucl.ac.be/dene/



Projet de recherche:

“Genetic, molecular and cellular mechanisms of cortical development.”

Le groupe de André Goffinet et Fadel Tissir étudie le rôle des gènes de polarité cellulaire planaire au cours du développement. Pour ce faire, ils ont produit des mutants constitutifs et conditionnels pour les cadhérines Celsr1, 2 et 3 et analysent les phénotypes neurologiques résultant de ces mutations.”

Prix CBC 2009

€ 5.000

**Remise du prix par S.A.R. la Princesse Astrid et
Monsieur Christian Deleu, Président CBC Banque**

Lauréat

Prof. dr. Pierre Maquet (Ulg)

Cyclotron Research Centre - B30

University of Liège - Sart Tilman – 4000 Liège, Belgium

Tel.: + 32 4 366 36 87 – Fax: + 32 4 366 29 46

E-mail: pmaquet@ulg.ac.be



Projet de recherche:

“Characterization of spontaneous brain activity in unconscious participants by multimodal functional neuro-imaging (EEG, fMRI, PET)”

Nos travaux visent à mieux connaître le sommeil humain normal grâce à l'utilisation des techniques de neuro-imagerie cérébrale multimodale (électro-encéphalographie, imagerie par résonance fonctionnelle) chez l'homme. Trois domaines de recherche sont explorés.

Le **premier domaine de recherche** concerne la régulation de la veille et du sommeil. L'horaire des phases de veille et de sommeil sont le fruit d'une double régulation. L'une, circadienne, témoigne de l'activité de notre horloge interne, située dans le noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus, dont la période d'oscillation spontanée est proche de 24 heures. L'autre rend compte de la pression de sommeil qui croît avec la durée de la veille préalable. Ce facteur homéostatique est encore mal connu mais semble intimement lié au fonctionnement cérébral et aux besoins énergétiques neurono-gliaux qui en découlent. Nos travaux récents ont montré, pour la première fois chez l'homme, que ces deux facteurs n'agissent pas de manière indépendante mais au contraire interagissent étroitement. Leur interaction se traduit par exemple par une modulation de l'activité de l'aire suprachiasmatique par le besoin de sommeil accumulé (Science, 2009).

La lumière est le synchronisateur principal de l'horloge interne. L'information concernant le niveau de lumière ambiante est transmise au cerveau par un système de photoréception particulier, utilisant la mélanopsine comme photopigment. Ce dernier est particulièrement sensible à la lumière bleue. Nos travaux ont montré l'effet de la lumière, en particulier la lumière bleue, sur le fonctionnement cérébral (Current Biology, 2006 ; PloS One 2007).

Le **deuxième domaine de recherche** concerne la caractérisation de l'activité cérébrale régionale liée aux oscillations typiques du sommeil, comme les fuseaux ou les ondes lentes du sommeil lent. Grâce à l'enregistrement simultané de

données électro-encéphalographiques et de résonance magnétique fonctionnelle, nous avons pu, pour la première fois, montrer que les fuseaux de sommeil s'accompagnaient d'une activité systématique dans le thalamus, les cortex temporal supérieur et cingulaire antérieur (PNAS, 2007). Les ondes lentes du sommeil sont elles associées à une activité de certaines régions des cortex frontal et pariétal mais aussi du tronc cérébral et du cervelet (PNAS, 2008).

Le **troisième domaine de recherche** cherche à déterminer quelle est l'importance fonctionnelle respective des périodes de veille et de sommeil, notamment leur implication dans la consolidation des traces mnésiques. Nous avons montré que l'activité régional cérébrale était modifiée par un apprentissage préalable (Nature Neuroscience, 2000 ; Neuron, 2004) et que la privation de sommeil modifiait la consolidation des traces mnésique, même à long terme, six mois après l'encodage (PLoS Biology, 2007 ; PNAS, 2007).

Prijs Baron van Gysel de Meise

€ 12.500

**Overhandiging van de prijs door H.K.H. Prinses Astrid en
Baron van Gysel de Meise**

Lauréaat

Prof. dr. Peter Carmeliet (K.U.Leuven)

Vesalius Research Institute

Campus Gasthuisberg, Herestraat 49 – 3000 Leuven, Belgium

Tel.: +32 16 34 57 72

E-mail: Peter.Carmeliet@med.kuleuven.be



Onderzoeksproject:

“Unraveling the role and therapeutic potential of Ftl1 receptor ligands in amyotrophic lateral sclerosis (ALS)”.

Prof. Dr. Peter Carmeliet en zijn onderzoeksgroep richtten hun onderzoek op het ontrafelen van de moleculaire basis van angiogenese (de vorming van bloedvaten) en het vertalen van deze genetische inzichten in therapeutische concepten. Recent sloeg Peter Carmeliet met zijn onderzoek een nieuwe richting in, waar hij de onverwachte link tussen bloedvaten en zenuwen wil bestuderen. Deze **NEURO-VASCULAIRE** link, oorspronkelijk ontdekt zo'n 500 jaar geleden door de Belgische anatoom Andreas Vesalius (hij herkende de parallel anatomische patronen tussen vaten en zenuwen), is van medisch belang voor gezondheid en ziekte.

De missie van de onderzoeksgroep van Peter Carmeliet is: *(i)* de bestaande expertise op het gebied van **ANGIO-GENESE** blijven toe te passen en uit te bereiden: door de genetische basis verder te ontrafelen, nieuwe angiogene genen te ontdekken en hun functie *in vivo* te bepalen; door het therapeutische potentieel van de nieuwe (“in huis ontwikkelde”) angiogenese remmers preklinisch en klinisch te screenen, identificeren en evalueren, door strategieën vanuit het labo tot de kliniek en vice versa te gebruiken, de algehele efficiëntie te verbeteren en de resistentie tegen anti-angiogene behandelingen te reduceren *(ii)* te investeren in onderzoek naar de **NEURO-VASCULAIRE** link: door het moleculaire mechanisme, en in het bijzonder de rol te definiëren van de *Vasculaire Endotheliale Groeifactor* (VEGF) familie en andere angiogene genen, in de neuro-vasculaire link in ontwikkeling en neurodegeneratie; door bijkomende VEGF-gebaseerde therapeutische strategieën preklinisch te ontwikkelen en het therapeutisch potentieel van VEGF in Amyotrofe Laterale Sclerose (ALS) klinisch te evalueren.

Onderzoek

ALS is een tragische aandoening waarbij de motorneuronen in het centraal zenuwstelsel selectief en progressief afsterven. Hierdoor atrofiëren de spraak-, beweging-, en ademhalingsspieren en geraakt de ALS patiënt geleidelijk

verlamd. ALS is een relatief frequente neurodegeneratieve aandoening die 5 à 10 sterftes per 100.000 mensen veroorzaakt. Omdat de precieze oorzaak van ALS in vele gevallen niet gekend is, is er momenteel geen doeltreffende therapie beschikbaar. Het enige geneesmiddel geregistreerd in België is Rilutek® (riluzol). Rilutek® vertraagt weliswaar het verzwakken van de spieren maar verlengt de levensverwachting van een ALS patiënt met slechts drie maanden. Er is dus dringend nood aan een meer afdoende therapie voor deze schrijnende aandoening.

Enkele jaren geleden werd op het laboratorium van Prof. Carmeliet de onverwachte maar spectaculaire ontdekking gedaan dat **VEGF**, één van de voornaamste regulators van bloedtoevoer en bloedvatvorming, ook belangrijk is voor motorneuronen. Zo ontwikkelden transgene muizen die onvoldoende VEGF produceren (VEGF^{Δ/Δ} muizen) een progressieve vorm van motorneurondegeneratie met neuropathologische en klinische kenmerken van ALS. Verder onderzoek bracht aan het licht dat een tekort aan VEGF ook bij de mens het risico op ALS vergroot. Deze inzichten hebben aangetoond dat VEGF een veelbelovend kandidaat is om ALS te behandelen.

Door VEGF op verschillende manieren toe te dienen, kon vastgesteld worden dat VEGF consistent de klinische outcome in diermodellen voor ALS beterde. Intracerebroventriculaire toediening van het VEGF eiwit verlengde de levensverwachting van ratten met 15% - daarmee werd voor het eerst aangetoond dat ook recombinante eiwittherapie een gunstig effect kan hebben in diermodellen van ALS. Klinische trials op ALS patienten zijn in November 2008 van start gegaan.

VEGF is een aantrekkelijk molecule om nieuwe therapieën in ALS te ontwikkelen. VEGF behoort echter tot een familie van groeifactoren die mogelijks allemaal een rol spelen in ALS. Zo blijkt het VEGF homoloog, **VEGF-B**, een rol te spelen in cerebrovasculaire aandoeningen. Verder onderzoek binnen het laboratorium van Prof. Peter Carmeliet zal zich focussen op de rol van VEGF-B, en zijn receptor Flt1. Zo hoopt de onderzoeksgroep het mechanisme en therapeutisch potentieel van VEGF-B in ALS te kunnen ontrafelen. Hiervoor zal gebruik gemaakt worden van de beschikbare ALS dierenmodellen door deze verder te karakteriseren en na te gaan of VEGF-B: *(i)* rechtstreeks inwerkt via motorneuronen; *(ii)* onrechtstreeks *(ii)* via gliacellen of *(iii)* via satellietcellen in de skeletspieren. Het therapeutisch effect van VEGF-B zal tevens met gentherapie en eiwittherapie in transgene muizen worden nagaan.

Solvay Prize 2009

€ 25.000

**Remise du prix par S.A.R. la Princesse Astrid et
Monsieur Wener Cautreels, Solvay S.A**

Lauréat

Prof. dr. Pierre Vanderhaeghen (ULB)

Institute of Interdisciplinary Research (IRIBHN)

ULB, Campus Erasme

808, Route de Lennik – 1070 Brussels, Belgium

Tel.: +32 2 555 41 86 – Fax: +32 2 555 46 55

E-mail: pvdhaegh@ulb.ac.be



Projet de recherche:

“Des cellules souches au cortex cérébral: mécanismes et applications aux maladies neurologiques”

Le cortex cérébral est l'une des structures les plus importantes de notre cerveau: c'est lui qui contrôle nos mouvements, nos perceptions, et nos fonctions cognitives supérieures comme le langage articulé ou la pensée abstraite. Il est aussi la **cible de nombreuses maladies neurologiques** (accidents vasculaires, maladies dégénératives, retards mentaux et troubles neuropsychiatriques, épilepsies), dont beaucoup restent incurables aujourd'hui. En corrélation avec ses nombreuses fonctions, le cortex cérébral est organisé selon de multiples niveaux de complexité: il est constitué de plusieurs centaines de types de neurones différents, répartis en diverses couches et aires corticales spécifiques. Cette myriade de neurones spécialisés est essentielle à l'exercice des diverses fonctions corticales.

Si la complexité du cortex lui confère sa puissance fonctionnelle, elle rend aussi son étude particulièrement difficile. Face à ce constat, nous avons au cours des dernières années tenté de générer des « **modèles réduits** » du cortex, s'appuyant sur les technologies émergentes des **cellules souches embryonnaires pluripotentes** (cellules ES). Ces cellules se caractérisent par deux propriétés essentielles : d'une part la capacité d'auto-renouvellement (qui confère à ces cellules une certaine forme d'immortalité), et d'autre part la pluripotence (qui est la capacité à se différencier en de nombreux types cellulaires). Récemment, les travaux de notre équipe ont ainsi permis de montrer que les cellules ES de souris peuvent être transformées en neurones du cortex, selon un mécanisme qui récapitule une grande partie de la complexité corticale, mais au sein de boîtes de cultures cellulaires. Ces neurones, bien que générés entièrement en dehors du cerveau, sont fonctionnels et ressemblent en tous points examinés aux neurones corticaux natifs. De façon cruciale, lorsque ces cellules corticales différenciées *in vitro* sont greffées dans le cortex de souris, elles développent des connexions avec le cerveau hôte qui sont très similaires à celles du cortex cérébral.

Ces données ont ainsi permis de proposer un **mécanisme intrinsèque de développement du cortex** cérébral, qui constitue un outil potentiellement prometteur non seulement pour l'étude du développement cortical, mais aussi pour la recherche pharmaceutique et médicale. En effet, ce système offre pour la première fois l'accès à une source illimitée et fiable de neurones spécifiques du cortex, pouvant être utilisés pour « modéliser » le développement du cortex cérébral normal et pathologique. A plus long terme, les neurones ainsi générés artificiellement pourraient aussi être utilisés dans la perspective de thérapies cellulaires de maladies neurologiques touchant le cortex.

UCB Award

€ 100.000

**Overhandiging van de prijs door H.K.H. Prinses Astrid en
Mevrouw Iris Löw-Friedrich, Executive Vice President UCB Group**

Lauréaat

Prof. Rik Vandenberghe, MD, PhD (K.U.Leuven)

Afdeling Experimentele Neurologie, K.U.Leuven

UZ Herestraat 49 bus 7003 – 3000 Leuven

Tel.: +32 16 34 42 80 – Fax: +32 16 34 42 85

E-mail: Rik.Vandenberghe@med.kuleuven.be

Website: www.kuleuven.ac.be/molvirgen/



Onderzoekstopics:

Cognitieve neurowetenschappen van visuele aandacht en semantisch geheugen In vivo beeldvorming van cognitieve hersensystemen, neurotransmittersystemen en pathogenetische processen bij normale veroudering, bij corticale neurodegeneratieve aandoeningen (ziekte van Alzheimer en frontotemporale degeneratie) en bij corticale ischemische letsels, met gebruik van functionele magnetische resonantie en positron-emissie-tomografie
Integratie van human brain mapping in cognitieve intacte vrijwilligers met psychofysische en beeldvormingsstudies bij patiënten met cognitieve deficits

Onderzoeksproject:

“Functional reorganisation of the language system in probable Alzheimer’s disease, primary progressive aphasia and cognitive aging”

In het Laboratorium voor Cognitieve Neurologie onderzoeken we ondermeer bij patiënten met focale corticale ischemie [1, 7] of met corticale neurodegeneratieve aantasting [3, 5, 6, 8] welke delen van het taalnetwerk beschadigd zijn, welke weerslag dit heeft op specifieke taalprocessen en via welke mechanismen de hersenen voor dergelijke schade kunnen compenseren.

“Amnestic mild cognitive impairment” (MCI) is klinisch gekenmerkt door geïsoleerde aantasting van het episodisch geheugen en relatieve bewaring van de instrumentele activiteiten van het dagelijks leven. MCI is op dit ogenblik de beste klinische benadering van het pre-dementiestadium van de ziekte van Alzheimer (AD). We gingen in een fMRI studie bij 13 MCI patiënten en 14 controles na of er subklinische aantasting is van het taalsysteem [4] bij MCI. Als enige gebied binnen het taalnetwerk bleek het posterieure derde van de linker s. temporalis superior (STS) aangetast

bij amnestisch MCI. Deze hypo-activiteit correleerde met een verminderde snelheid van identificatie van visueel gepresenteerde woorden [6].

Op grond hiervan [6] voorspelden we dat net zoals bij MCI patiënten, ook bij patiënten met een beginstadium van klinisch vermoedelijke ziekte van Alzheimer het posterieure derde van de linker STS een area van predilectie zou zijn. In een consecutieve reeks van 15 AD patiënten t.o.v. 16 controlepersonen bleek het posterieure derde van de STS dat hypo-actief was bij MCI, ook bij AD hypo-actief [3]. In de rechterhemisfeer was er verhoogde activiteit contralateraal aan het hypo-actieve linker STS gebied in een subset van de AD patiënten. Deze subset van AD patiënten vertoonden allen een normale figuurbenoeming op de Boston Naming test (BNT), een conventionele test van woordvinding. Patiënten die de rechter STS minder of in gelijke mate activeerden t.o.v. normalen, scoorden op de BNT pathologisch [3]. Hieruit besluiten we dat functionele reorganisatie van het taalnetwerk optreedt in een vroegtijdig stadium van AD: Er is activatie buiten het normaal geactiveerde netwerk en ten tweede correleert deze activiteit positief met performantie.

Voor het eerst is het mogelijk om bij de ziekte van Alzheimer A β amyloïddepositie te meten met Pittsburgh Compound B (PIB), gemarkeerd met ^{11}C of meer recent ^{18}F [2]. Door de integratie van functionele MRI en PIB-PET toonden we aan dat de klinische taaldeficits van de patiënten hoofdzakelijk samenhangen met de functionele MRI patronen, m.n. de graad van functionele reorganisatie, eerder dan met de hoeveelheid A β amyloïddepositie [3]. Een tweede belangrijke uitkomst van dit onderzoek [3] was de aanwezigheid van verhoogde A β amyloïddepositie bij een subset van cognitief intacte oudere vrijwilligers (3/16). Nauwgezet neuropsychologisch onderzoek toonde geen onderscheid qua cognitieve performantie tussen de PIB-positieve en de PIB-negatieve vrijwilligers.

In dit project zullen we functionele reorganisatie in respons op A β -gerelateerde schade op 2 manieren verder onderzoeken:

- Indien rechter STS activiteit functionele reorganisatie weerspiegelt in het vroegtijdig stadium van AD, zou MR-geleide transcraniële magnetische stimulatie (TMS) van het posterieure derde van de STS een effect moeten hebben op taalperformantie in de patiënten die hyperactiviteit vertonen. Tijdens een woordidentificatietaak voorspellen we dus een interactie tussen groep (AD met vs zonder rechter STS hyper-activiteit) en TMS (stimulatie versus sham stimulatie). In eerste instantie zullen we werken met dual-pulse TMS enkele 10-tallen ms na het verschijnen van een visueel woord. Ook bij een subgroep van cognitief intacte vrijwilligers is de rechter STS geactiveerd tijdens associatief-semantische taken en ook in die groep zullen we het functioneel belang van rechter STS activatie nagaan b.m.v. TMS.
- We zullen de hypothese testen dat PIB-positieve cognitief intacte vrijwilligers in staat zijn om tijdens taaltaken te compenseren voor de verhoogde amyloïddepositie door recrutering van de rechter STS. We zullen nagaan of PIB-positieve, cognitief intacte vrijwilligers meer rechter STS activiteit vertonen dan PIB-negatieve vrijwilligers tijdens associatief-semantische taken. We zullen ook bepalen hoe 2 genetische polymorfismen, apolipoproteïne E ϵ 4 en Brain Derived Neural Growth Factor (BDNF) val66met, PIB-positiviteit en functionele reorganisatie beïnvloeden bij cognitief intacte vrijwilligers. Het vermelde BDNF polymorfisme is geassocieerd met verminderde neurale plasticiteit en verlaagde amplitude van hippocampale fMRI activiteit tijdens episodische geheugentaken.

Dit onderzoek zal inzicht verlenen in functionele reorganisatie in het vroegtijdig stadium van klinisch vermoedelijke ziekte van Alzheimer. De studie bij cognitief intacte vrijwilligers zal inzicht verlenen in het pre-klinische stadium van de ziekte van Alzheimer. Dit pre-klinisch stadium vormt internationaal een belangrijk onderzoeksonderwerp omdat A β verlagende of andere anti-AD therapie mogelijks het meest effect heeft naarmate de behandeling vroeger geïnitieerd wordt, eventueel zelfs vooraleer de ziekte zich klinisch manifesteert.

References

1. P. Molenberghs, C.R. Gillebert, R. Peeters, and R. Vandenberghe. Convergence between lesion-symptom mapping and fmri of spatially selective attention in the intact brain. *Journal of Neuroscience*, 28:33593373, 2008.
2. N. Nelissen, K. Van Laere, L. Thurfjell, R. Owenius, M. Vandenbulcke, M. Koole, G. Bormans, D.J. Brooks, and R. Vandenberghe. Phase I study of the PIB derivative ^{18}F -flutemetamol in healthy volunteers and patients with probable alzheimer's disease. *Journal of Nuclear Medicine*, minor revision, 2009

3. N. Nelissen, M. Vandenbulcke, K. Fannes, A. Verbruggen, R. Peeters, P. Dupont, K. Van Laere, G. Bormans, and R. Vandenberghe. A β amyloid deposition in the language system and how the brain responds. *Brain*, 130:2055-2069, 2007
4. R. Vandenberghe, C. Price, R. Wise, O. Josephs, and R.S.J. Frackowiak. Functional anatomy of a common semantic system for words and pictures. *Nature*, 383:254-256, 1996
5. R. Vandenberghe, M. Vandenbulcke, S. Weintraub, N. Johnson, K. Porke, C. Thompson, and M.M. Mesulam. Paradoxical features of word finding difficulty in primary progressive aphasia. *Annals of Neurology*, 57:204-209, 2005
6. M. Vandenbulcke, R. Peeters, P. Dupont, P. Van Hecke, and R. Vandenberghe. Word reading and posterior temporal dysfunction in amnesic mild cognitive impairment. *Cerebral Cortex*, 17:542-551, 2007
7. M. Vandenbulcke, R. Peeters, K. Fannes, and R. Vandenberghe. Knowledge of visual attributes in the right hemisphere. *Nature Neuroscience*, 9:964-970, 2006
8. M. Vandenbulcke, R. Peeters, P. Van Hecke, and R. Vandenberghe. Anterior temporal laterality in primary progressive aphasia shifts to the right. *Annals of Neurology*, 58:362-370, 2005.