



Projets de recherche Onderzoeksprojecten 2023–2025

Projets interuniversitaires
Interuniversitaire projecten



Prof. dr. Geert Van Loo (UGent)
VIB-UGent Center for Inflammation Research
Technologiepark 71
9052 Gent



Prof. dr. Kiavash Movahedi (VUB)
Vrije Universiteit Brussel
Laboratory for Molecular and Cellular Therapy
Laarbeeklaan 103 building E
1090 Brussels

OTULIN in neuroinflammation and Alzheimer pathology

Inflammatory signaling pathways are subjected to tight regulation to avoid chronic inflammation and the development of inflammatory pathology. One of the proteins involved in such regulation is the deubiquitinating enzyme OTULIN. In our project, we aim to investigate the role of OTULIN in central nervous system (CNS) inflammation and in Alzheimer's pathology, the most common progressive form of dementia. A better understanding of the mechanisms controlling inflammation in the CNS generated through such research may provide new ways to diagnose and treat Alzheimer's disease.

Inflammatoire signaalwegen zijn onderworpen aan strikte controle om chronische ontsteking en de ontwikkeling van ontstekingsziekten te voorkomen. Een van de eiwitten die hier een belangrijke rol speelt is het deubiquitinerend eiwit OTULIN. In ons project willen we de rol onderzoeken van OTULIN in ontstekingsreacties van het centrale zenuwstelsel (CZS) en meer specifiek in de ziekte van Alzheimer, de meest voorkomende progressieve vorm van dementie. Een beter begrip van de mechanismen verantwoordelijk voor ontstekingen in het CZS kan nieuwe manieren opleveren om Alzheimer te diagnosticeren en te behandelen.



Prof. dr. Renzo Mancuso (UAntwerpen)
Universiteit Antwerpen
CDE, Parking P4, Gebouw V 0.10.
Universiteitsplein 1,
B-2610 Antwerpen



Prof. dr. Joris De Wit (KU Leuven)
Laboratory of Synapse Biology
VIB Center for Brain & Disease Research
KU Leuven, Department of Neurosciences
ON5 Herestraat 49 - bus 602
3000 Leuven
Belgium

Dissecting the molecular basis of microglia-synapse communication in AD

Alzheimer's disease (AD) patients lose their synapses, the connections between neurons, followed by their memory and grasp on reality. Microglia, the brain's immune cells, eliminate synapses during development and could be key players in the synaptic loss observed in AD. Many AD risk genes are linked to microglia, and microglia respond to the extracellular Amyloid- β (A β) plaques characteristic of AD brains. However, how microglia interact with neurons and synapses, and how these interactions are affected in AD, is poorly understood. This is in part because our knowledge on microglia is largely based on rodent models, which do not accurately reflect the role of human microglia in AD. We combine the complementary expertise of the Mancuso lab (VIB-UAntwerp) and the De Wit lab (VIB-KU Leuven) to identify the proteins that mediate the interactions of human microglia with synapses, and generate new insights in how AD pathology alters these interactions.

Patiënten met de ziekte van Alzheimer (AD) verliezen hun synapsen, de verbindingen tussen neuronen, gevolgd door hun geheugen en grip op de werkelijkheid. Microglia, de immuuncellen van de hersenen, elimineren synapsen tijdens de ontwikkeling en zouden een sleutelrol kunnen spelen in het synaptische verlies dat wordt waargenomen bij AD. Veel AD-risicogenen zijn gekoppeld aan microglia, en microglia reageren op de extracellulaire amyloïde- β (A β)-plaques die kenmerkend zijn voor AD-hersenen. Hoe microglia interageren met neuronen en synapsen, en hoe deze interacties worden beïnvloed bij AD, is echter slecht begrepen. Dit komt gedeeltelijk omdat onze kennis over microglia grotendeels gebaseerd is op knaagdiermodellen, die de rol van menselijke microglia bij AD niet nauwkeurig weergeven. We combineren de complementaire expertise van het Mancuso-lab (VIB-UAntwerpen) en het De Wit-lab (VIB-KU Leuven) om de eiwitten te identificeren die de interacties van menselijke microglia met synapsen mediëren, en om nieuwe inzichten te genereren in hoe AD-pathologie deze interacties verandert.



Prof. Karelle Leroy (ULB)
Alzheimer's disease and other tauopathies research group
Laboratory of Histology
Université Libre de Bruxelles
808, route de Lennik
1070, Bruxelles



Prof. Laurence Ris (UMONS)
Service de Neurosciences
Université de MONS
20 place du Parc
7000 Mons



Prof. dr. Kristel Sleegers (UAntwerpen)
Head of the Complex Genetics of Alzheimer's disease group at
VIB – UA Center for Molecular Neurology

Involvement of diabetes and antidiabetic treatment on tau pathology propagation

Alzheimer's disease is characterized by the presence of intraneuronal lesions called neurofibrillary tangles, composed of abnormally phosphorylated and aggregated tau proteins. The etiopathogenesis of Alzheimer's disease is relatively unknown since only 5% of Alzheimer's cases can be explained by familial mutations. Epidemiological studies have shown that type 2 diabetes increases the risk of developing Alzheimer's disease by two times. In addition, it evolves much faster when the subject are affected by diabetes. However, in these epidemiological studies, it is not specified whether or not people receive treatment for diabetes. In this project, the effect of induced diabetic conditions but also of anti-diabetic treatments will be studied on cognitive deficits, on synaptic function, on RNA expression regulations and on tau proteins in a mouse model of Alzheimer's disease.

La maladie d'Alzheimer est caractérisée par la présence de lésions intraneuronales appelées dégénérescences neurofibrillaires, composées de protéines tau anormalement phosphorylées et agrégées. L'étiopathogénie de la maladie d'Alzheimer est relativement peu connue étant donné que seul 5 % des cas d'Alzheimer peuvent être expliqués par des mutations familiales. Des études épidémiologiques ont démontré que le diabète de type 2 augmente par deux fois le risque de développer une maladie d'Alzheimer. De plus, celle-ci évolue beaucoup plus vite lorsque le sujet est atteint de diabète. Cependant, dans ces études épidémiologiques, il n'est pas spécifié si les personnes reçoivent ou non un traitement pour le diabète. Dans ce projet, l'effet de conditions diabétiques induites mais également des traitements anti-diabétiques sera étudié sur les déficits cognitifs, sur la fonction synaptique, sur la régulation d'expression d'ARN et sur la protéine tau dans un modèle murin de la maladie Alzheimer.



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



Prof. dr. Bjorn Menten (UGent)
Center for Medical Genetics
Ghent University Hospital
Medical Research Building 1, MRB1, entrance 34
C. Heymanslaan 10,
9000 Gent, Belgium

Detection of somatic mutations and disease-defining methylation patterns in brain tissue and cerebrospinal fluid of patients with non-acquired focal epilepsy

Genetics is known to play a major role in patients with non-acquired epilepsy, and a genetic diagnosis enables more targeted treatment choices. However, two thirds of patients remain without a definitive genetic diagnosis. Studies of resected brain tissue of individuals with focal epilepsy point towards an important role of pathogenic somatic variants and methylation abnormalities. Most epilepsy patients however do not undergo brain surgery, and the lack of brain tissue precludes a genetic and histopathological diagnosis. In this project, we aim to prove that cell-free DNA circulating in cerebrospinal fluid and serum of patients with focal epilepsy can be used to bridge this diagnostic gap. This project will establish and validate novel sequencing methods that in turn pave the way for better diagnosis, classification, and treatment for the large group of focal epilepsy patients who do not undergo epilepsy surgery

Erfelijke factoren spelen een belangrijke rol bij patiënten met niet-verworven epilepsie, en het stellen van een genetische diagnose maakt meer gerichte behandelingskeuzes mogelijk. Bij twee derde van deze patiënten kan echter geen definitieve genetische diagnose gesteld worden. Studies van geresecteerd hersenweefsel van individuen met focale epilepsie wijzen op een belangrijke rol van pathogene somatische varianten en methyleringsafwijkingen. De meeste epilepsiepatiënten ondergaan echter geen hersenoperatie, en het ontbreken van hersenweefsel maakt het zo onmogelijk een genetische en histopathologische diagnose te stellen. In dit project willen we aantonen dat celvrij DNA dat circuleert in cerebrospinaal vocht en serum van patiënten met focale epilepsie gebruikt kan worden om deze diagnostische kloof te overbruggen. Dit project zal nieuwe sequencing methodes ontwikkelen en valideren, die op hun beurt de weg vrijmaken voor een betere diagnose, classificatie en behandeling van de grote groep focale epilepsiepatiënten die geen epilepsiechirurgie ondergaan.



Prof. dr. Ann Massie (VUB)
Vrije Universiteit Brussel
Center for Neurosciences
Laarbeeklaan 103
1090 Brussels



Prof. dr. Lutgarde Arckens (KU Leuven)
Katholieke Universiteit Leuven
Department of Biology
Naamsestraat 59
3000 Leuven

The xCT^{-/-} killifish to validate the potential of system xc⁻ as therapeutic target in Parkinson's disease

Targeting the cystine/glutamate antiporter system xc⁻ has great potential in the treatment of age-related neurological diseases. We recently showed lifespan extension with preservation of hippocampal memory in aged mice lacking the specific xCT subunit of this antiporter. xCT deletion in mice also results in protection of the nigrostriatal dopaminergic pathway against toxin-induced degeneration (model for Parkinson's disease; PD). This protection, however, is age- and toxin-dependent. Access to a spontaneous -and thus toxin free- PD animal model is crucial to create indisputable evidence for the potential of system xc⁻ inhibitors for treating PD. We here genetically manipulate xCT expression in the killifish *Nothobranchius furzeri*, the shortest-living vertebrate laboratory species showing spontaneous age-related α -synuclein accumulation with degeneration of dopaminergic neurons, to confirm (or refute) the therapeutic potential of targeting system xc⁻ in PD. At the same time, we generate a tool to further investigate the function of system xc⁻ in (brain) aging.

De cystine/glutamaat antiporter systeem xc⁻ is een beloftevol aangrijpingspunt voor de behandeling van ouderdomsgerelateerde neurologische aandoeningen. We toonden recent aan dat genetische deletie van xCT, de specifieke subunit van systeem xc⁻, resulteert in een verlengde levensduur en behoud van hippocampus-afhankelijk geheugen in muizen. Deze muizen zijn ook beschermd tegen toxine-geïnduceerde neurodegeneratie (model voor de ziekte van Parkinson, PD); echter, deze bescherming is leeftijds- en toxine-afhankelijk. Een spontaan, toxine-onafhankelijk, diermodel is cruciaal om het potentieel van systeem xc⁻ inhibitoren voor de behandeling van PD te bewijzen. In dit project manipuleren we xCT expressie in de killivis (*Nothobranchius furzeri*), het kortst-levende vertebraat proefdiermodel met spontane leeftijdsgelateerde α -synucleïne accumulatie en degeneratie van dopaminerge neuronen, om het therapeutische potentieel van systeem xc⁻ inhibitie in PD al dan niet te bevestigen. Deze killivis met genetische deletie van xCT zal ook een waardevolle tool zijn voor verder onderzoek naar het verouderingsproces (van de hersenen).



Projets de recherche Onderzoeksprojecten 2023–2025

Projets universitaires
Universitaire projecten



Prof. dr. Bart De Strooper (KU Leuven)
Laboratory for the Research of Neurodegenerative Disorders
VIB-KU Leuven Center for Brain & Disease Research
O&N5, Herestraat 49, bus 602
BE3000 Leuven

A vicious A β oligomers-dependent neuron-microglia cycle fuels Alzheimer's Disease

While microglia carry the largest genetic risk of Alzheimer's Disease (AD), dementia is still the consequence of functional and structural deficits of neurons. Understanding the molecular mechanisms by which microglia - once exposed to amyloid- β at the beginning of the AD cascade - impact neurons, will be key to unveil novel microglial targets that can be modulated to slow down the progression of neuronal dysfunction. To do so, we propose here to manipulate neurons and microglia pharmacologically and genetically, and to apply anti-amyloid- β antibodies used in clinical trials to target specific amyloid- β species. Overall, this project will provide ground-breaking insights into how microglia contribute to AD pathogenesis, and which arms of their multifaceted response to the amyloid pathology are harmful and which ones are beneficial.

Hoewel het genetisch risico voor de ziekte van Alzheimer zich vooral concentreert op genen belangrijk in microglia, de immuun cellen van de hersenen, is dementie nog altijd het gevolg van ernstig falen van de zenuwcellen, ook wel de neuronen. De exacte relatie tussen microglia en het falen van de neuronen, tijdens de ziekte, is echter nog niet volledig begrepen. Het is van cruciaal belang om deze moleculaire mechanismen te onderzoeken om potentiële nieuwe farmaceutische targets te vinden die het ziekteproces kunnen afremmen. Om hier meer inzicht in te vergaren zullen wij neuronen en microglia farmacologisch en genetisch aanpassen en anti-amyloïd- β -antilichamen toedienen die reeds in klinische onderzoeken worden gebruikt, om te bestuderen hoe die antilichamen de interactie tussen amyloïd- β /microglia en microglia/neuronen zal veranderen. We verwachten dat dit project baanbrekende inzichten zal bieden in hoe microglia bijdragen aan het ontstaan van Alzheimer, en welke reacties op de amyloïd- β pathologie de neuronen kunnen beschermen of kunnen beschadigen.



Prof. dr. Pierre Vanderhaeghen (KU Leuven)
VIB Center for Brain & Disease Research
Department of Neurosciences, KU Leuven
Stem Cell and Developmental Neurobiology Lab
O&N5 Herestraat 49 box 602 | 3000 Leuven | Belgium
pierre.vanderhaeghen@kuleuven.be
<https://pvdhlab.org>

Deciphering the mechanisms underlying neurogenesis defects in mitochondrial diseases

Mitochondria dysfunction can result in various forms of neurodevelopmental diseases (NDD), but the underlying mechanisms remain poorly known.

In this project we will study the molecular mechanisms by which mitochondria impact human neurogenesis in normal and pathological conditions.

This project will yield to deep mechanistic insights on mitochondria function during neural development, and will enable to build a robust and diverse pipeline of analysis of mitochondria/metabolic defects in human neural development, which could be applied further to dissect pathogenic mechanisms and to establish screening platforms for diagnostic or therapeutic purposes.

Mitochondriale disfunctie kan leiden tot verschillende vormen van neurologische ontwikkelingsstoornissen (NDD). Dit suggereert een belangrijke rol voor mitochondriën bij neurale ontwikkeling, maar deze zijn slecht bekend gebleven vanwege hun verband met ziekten. In dit project zullen we de moleculaire mechanismen bestuderen waardoor mitochondriën de menselijke neurogenese beïnvloeden, in normale en pathologische omstandigheden. Dit project zal leiden tot diepgaande mechanistische inzichten in de mitochondriënfunctie tijdens neurale ontwikkeling, en zal het mogelijk maken om een pijplijn op te bouwen voor de analyse van mitochondriën defecten in de menselijke neurale ontwikkeling, die verder zullen worden toegepast om pathogene mechanismen te ontleden en therapeutische screening vast te stellen.



Prof. dr. Pierre Maquet (Liège)

Department of Neurology

CHU Liège B35 and GIGA - Cyclotron Research Centre in vivo Imaging

University of Liège B30

4000 Liège

Belgium

Quantitative MRI at 7 Tesla addresses ten questions about brain small vessel diseases

Cerebral small vessel disease (SVD) is commonly observed on clinical MRI as FLAIR hyperintensities (WMH), lacunes of probable vascular origin (LPVO), enlarged perivascular spaces (EPVS), microbleeds (CMBs), or cortical siderosis (CSS). Although some of these abnormalities can be detected in otherwise normal individuals, they are predictive of cognitive and functional deterioration. Identical in appearance on conventional MRI, these abnormalities are nevertheless linked to two main etiologies: microangiopathy induced by hypertension and diabetes or amyloid angiopathy. We are using very high-field (7 Tesla) quantitative MRI (qMRI) to explore the microstructure of these abnormalities and address 10 unsettled questions: Can qMRI distinguish between LPVO and EPVS, distinguish microstructural differences between periventricular and deep WMH, differentiate recent WMH from more chronic ones, determine the effect of WMH on the microstructure of the upstream cortex and that of the downstream fiber tracts, distinguish WMH induced by arterial hypertension and diabetes from those caused by amyloid angiopathy or by inflammatory diseases, characterize the change in microstructure of normal-appearing gray and white matters in patients with cerebral microangiopathy, compared with healthy controls? What are the neuropsychological correlates of the different signs of microangiopathy, considering their microstructure and topography? Is it possible to identify a PVS diameter that can be considered pathologically enlarged?

La maladie des petits vaisseaux cérébraux (SVD) est couramment observée en IRM clinique sous la forme d'hyperintensités FLAIR (WMH), de lacunes d'origine vasculaire probable (LPVO), d'espaces périvasculaires élargis (EPVS), de microhémorragies (CMB) ou de sidérose corticale (CSS). Bien que certaines de ces anomalies puissent être détectées chez des individus par ailleurs normaux, elles sont prédictives d'une détérioration cognitive et fonctionnelle. D'apparence identique en IRM conventionnelle, ces anomalies sont néanmoins liées à deux étiologies principales : la microangiopathie induite par l'hypertension et le diabète ou angiopathie amyloïde. Nous utilisons l'IRM quantitative (qMRI) à très haut champ (7 Tesla) pour explorer la microstructure de ces anomalies et répondre à 10 questions non résolues : l'IRM quantitative peut-elle faire la distinction entre LPVO et EPVS, distinguer les différences microstructurales entre les WMH périventriculaires et profondes, différencier les WMH récentes des plus chroniques, déterminer l'effet de la WMH sur la microstructure du cortex amont et celle des faisceaux fibreux aval, distinguer la WMH induite par l'hypertension artérielle et le diabète de celles causées par l'angiopathie amyloïde ou par les maladies inflammatoires, caractériser le changement de la microstructure de la normale -apparition de matières grises et blanches chez les patients atteints de microangiopathie cérébrale, par rapport aux témoins sains ? Quels sont les corrélats neuropsychologiques des différents signes de microangiopathie, compte tenu de leur microstructure et de leur topographie ? Est-il possible d'identifier un diamètre PVS qui peut être considéré comme pathologiquement élargi ?



Prof. Veerle Baekelandt (KU Leuven)
Gewoon hoogleraar
Neurobiologie en Getherapie | Departement Neurowetenschappen
O&N5b, Herestraat 49, Box 1023, 3000 Leuven, België
www.parkinsonresearch.be

The role of LRRK2 in the peripheral immune system and gut-to-brain spreading of alpha-synuclein pathology in Parkinson's disease

Parkinson's disease (PD) is the most common neurodegenerative motor disorder characterized by dopaminergic neurodegeneration and accumulation of α -synuclein (α Syn) aggregates. Evidence suggests that α Syn aggregation can initiate in the gut and spread to the central nervous system. In addition, the peripheral immune system seems to play an important role in PD pathophysiology. Recent studies suggest that Leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) is involved in regulating both systemic and intestinal inflammation. The overall aim of this project is to investigate the role of LRRK2 and the peripheral immune system in gut inflammation and gut-to-brain dissemination of α Syn pathology in an experimental mouse model of chronic colitis. Our findings will gain insight in the pathological events during the early stages of the disease and may reveal new information on the therapeutic potential of LRRK2 kinase inhibitors.

De ziekte van Parkinson (PD) is de meest voorkomende neurodegeneratieve motorische aandoening, gekenmerkt door dopaminerge neurodegeneratie en accumulatie van α -synucleïne (α Syn) aggregaten. Er is evidentie die erop wijst dat aggregatie van α Syn start in de darm en verspreidt naar de hersenen. Ook lijkt het perifere immuunsysteem een belangrijke rol te spelen in de pathofysiologie van PD. Recente studies suggereren dat Leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) betrokken is in de regulatie van systemische en intestinale inflammatie. Het algemeen doel van dit project is de rol van LRRK2 en het perifere immuunsysteem te onderzoeken in darminflammatie en de verspreiding van α Syn pathologie van de darm naar de hersenen in een experimenteel muismodel van chronische colitis. Onze resultaten zullen inzicht brengen in de pathologische processen in de vroege stadia van de ziekte en nieuwe informatie verschaffen over het therapeutisch potentieel van LRRK2 kinase inhibitoren.



Prof. Thomas Voets (VIB – KU Leuven)
Laboratory of Ion Channel Research,
Herestraat 49 bus 801,
3000 Leuven

Unraveling the etiology of TRPM3-dependent neurodevelopmental disorders

While the role of the ion channel TRPM3 in peripheral heat and pain sensing is well established, its role in the central nervous system remains largely unknown. Recently, our team in collaboration with an international consortium of clinicians discovered that de novo variants in the gene encoding TRPM3, leading to increased channel activity, are the cause of a rare, complex and currently untreatable neurodevelopmental disorder, where affected patients present with developmental delay and intellectual disability, frequently associated with altered heat and/or pain sensitivity. To elucidate the mechanisms whereby gain-of-function in TRPM3 leads to this neurodevelopmental disease, we will (1) study how disease-causing TRPM3 variants affect the process of differentiation of human stem cells towards central and peripheral neurons, and (2) monitor development and disease progression in a newly developed mouse model mimicking the human genetic disease.

De rol van het ionkanaal TRPM3 in warmte- en pijnsensatie goed is goed gekend, maar de functie in het centrale zenuwstelsel blijft grotendeels onbekend. Onlangs ontdekte ons team, in samenwerking met een internationaal consortium van klinici, dat de novo varianten in het gen dat codeert voor TRPM3, die leiden tot verhoogde kanaalactiviteit, de oorzaak zijn van een zeldzame, complexe en momenteel onbehandelbare neurologische ontwikkelingsstoornis, waarbij getroffen patiënten een ontwikkelingsachterstand en intellectuele handicap hebben, vaak geassocieerd met een veranderde warmte- en/of pijngevoeligheid. Om de mechanismen op te helderen waardoor deze genetische varianten leiden tot een neurologische ontwikkelingsziekte, zullen we (1) bestuderen hoe TRPM3-varianten het differentiatieproces van menselijke stamcellen naar centrale en perifere neuronen beïnvloeden, en (2) de ontwikkeling en ziekteprogressie volgen in een nieuw ontwikkeld muismodel dat de menselijke genetische ziekte nab.



Projets de recherche Onderzoeksprojecten 2023–2025

Projets jeunes chercheurs
Projecten jonge onderzoekers



Prof. dr. Lars Emil Larsen, PhD (UGent)
Universitair Ziekenhuis Gent
Labo 4BRAIN - MRBII-ingang 38 - DP53
Corneel Heymanslaan 10
9000 Gent

The role of the locus coeruleus noradrenergic system in seizures and epilepsy

Epilepsy affects upwards of 1% of the population, of which one in three patients do not respond to medication. This can be at least partially attributed to a poor understanding of mechanisms underlying seizures and epilepsy. Recently, my colleagues and I have gathered compelling evidence that seizures are associated with a temporary strong release of noradrenaline in rodent seizure models. Noradrenaline is an endogenous modulator known to play an important role in regulation of excitability and synaptic plasticity. In this project, it is hypothesized that release of noradrenaline, in relation to seizures, promotes pathological excitability and plasticity, which enables epileptic seizure activity and facilitates the formation of seizure networks during epileptogenesis.

Epilepsie treft meer dan 1% van de bevolking wereldwijd, waarvan één op de drie patiënten niet geholpen kan worden met de beschikbare behandelingen. Dit kan voor een deel worden toegeschreven aan een beperkte kennis van de mechanismen die aan de basis liggen van aanvallen en epilepsie. Recent hebben mijn collega's en ik overtuigend bewijs verzameld dat aanvallen gepaard gaan met een tijdelijke sterke vrijstelling van noradrenaline in acute epilepsie modellen voor knaagdieren. Noradrenaline is een endogene modulator waarvan bekend is dat het een belangrijke rol speelt bij de regulering van exciteerbaarheid en synaptische plasticiteit. In dit project wordt verondersteld dat het vrijkomen van noradrenaline tijdens herhaalde aanvallen, exciteerbaarheid en plasticiteit stimuleert, wat epileptische activiteit mogelijk maakt en de vorming van epileptische netwerk bevordert



Dr. Delfien Syx (UGent)
Ghent University
Department of Biomolecular Medicine Center for Medical Genetics
Corneel Heymanslaan 10
9000 Ghent

Zebrafish as a model to study pain in Ehlers-Danlos syndromes

Chronic pain is the main reason why patients with Ehlers-Danlos syndromes (EDS) seek medical help, but effective treatment options are limited. EDS is a group of heritable connective tissue disorders caused by genetic defects affecting the extracellular matrix (ECM). Zebrafish models will be used to explore the pathogenic connection between an abnormal ECM and the development of chronic pain. To this purpose, swimming behavior of young and adult EDS zebrafish will be carefully monitored and analyzed to assess if EDS zebrafish display pain-related behavior and whether administration of pain medication ameliorates this phenotype. In addition, the nervous system will be visualized to evaluate concomitant alterations in neuronal development. The proposed experiments serve as an ambitious, exploratory study of pain in EDS zebrafish and will set the stage for future mechanistic research ultimately resulting in safer and more efficient pain relief.

Chronische pijn is een belangrijke reden waarom patiënten met Ehlers-Danlos syndroom (EDS) medische hulp zoeken, maar efficiënte behandelingsopties zijn beperkt. EDS is een groep van erfelijke bindweefselaandoeningen die wordt veroorzaakt door defecten in de extracellulaire matrix (ECM). Zebravis modellen zullen gebruikt worden om het verband tussen een abnormale ECM en de ontwikkeling van chronische pijn te onderzoeken. Hiervoor zal het zwemgedrag van jonge en volwassen EDS zebravissen geanalyseerd worden om na te gaan of ze pijngerelateerd gedrag vertonen en of dit verbetert na toediening van pijnstillers. Daarnaast zal het zenuwstelsel gevisualiseerd worden om veranderingen in de neuronale ontwikkeling te evalueren. De voorgestelde experimenten zijn een ambitieuze, verkennende studie van pijn bij EDS zebravissen en zullen leiden tot mechanistisch onderzoek dat een veiligere en efficiëntere pijnverlichting als ultiem doel heeft.



Dr. Wouter Peelaerts (KU Leuven)
Moleculaire Virologie en Gentherapie
ON5 Herestraat 49 - bus 1023
3000 Leuven

Peripheral infections as a trigger of multiple system atrophy

Multiple System Atrophy (MSA) is a rare and incurable neurological disease of unknown cause. Years before the onset of typical motor symptoms urogenital symptoms can be one of the first signs of MSA and often they are accompanied by infections, such as urinary tract infections (UTIs). We recently discovered that UTIs are strongly associated with MSA diagnosis when the infection occurs years prior to disease onset – identifying UTIs as a risk factor of MSA. The central hypothesis of this proposal is that MSA pathogenesis can be influenced – or even triggered - by peripheral microbial infection. In this work we will investigate the mechanisms underlying infections as a potential trigger of disease and study how infections can impact MSA progression in preclinical models. Elucidating the molecular pathways underlying disease could create new treatment options for disease prevention with the main goal to improve patients' quality of life.

Meervoudige systeem atrofie is een zeldzame en ongeneeslijke neurologische aandoening van ongekende oorzaak. Jaren voor het optreden van de meer typische motorsymptomen zijn urogenitale symptomen één van de eerste tekenen van MSA en vaak gaan deze gepaard met urineweginfecties. Ons onderzoeksteam heeft recent ontdekt dat urineweginfecties sterk geassocieerd zijn met MSA diagnose wanneer de infecties jaren vóór het begin van de ziekte optreden – waardoor urineweginfecties een mogelijke risicofactor zijn voor MSA. De centrale hypothese van dit werk is dat MSA zou kunnen uitgelokt worden door microbiële infectie. Met dit project gaan we de mechanismes bestuderen gerelateerd aan deze infectieuze triggers. Het ophelderen van de ontstaansmechanismen van de ziekte zou nieuwe diagnose en behandeling opties kunnen opleveren met als uiteindelijke doel de levenskwaliteit van patiënten te verbeteren.



Dr. Sarah van Veen (KU Leuven)
Laboratory of Cellular Transport Systems,
Herestraat 49 – box 802,
3000 Leuven

The impact of ATP13A4-mediated polyamine transport in astrocytes on synaptogenesis and neurodevelopmental disorders

Neurodevelopmental disorders (NDD) are a public health challenge due to their high prevalence, complex pathophysiology and high health care costs. ATP13A4 is a promising candidate gene linked to specific language disorders and autism. According to my unpublished data, ATP13A4 functions as a polyamine transporter and is mainly localized in specialized brain cells called astrocytes, which coordinate the development of functional synapses. Polyamines regulate astrocyte function and neuromodulation, but how polyamines are taken up by astrocytes is unknown. As a novel polyamine transporter in astrocytes, ATP13A4 may regulate polyamine homeostasis and astrocyte function, while promoting proper synaptic function. With the support of the G.S.K.E. I will study the effects of ATP13A4 depletion on astrocyte function, synaptogenesis and behavior using a knockout mouse model. Insights into its role in astrocytes and the brain may validate ATP13A4 as a therapeutic target for NDD.

Neurologische ontwikkelingsstoornissen (NDD) vormen een uitdaging voor de volksgezondheid vanwege hun hoge prevalentie, complexe pathofysiologie en hoge kosten voor de gezondheidszorg. ATP13A4 is een veelbelovend kandidaatgen dat gelinkt is aan specifieke taalstoornissen en autisme. Volgens mijn ongepubliceerde data is ATP13A4 een polyamine transporter die voornamelijk voorkomt in gespecialiseerde hersencellen, nl. astrocyten, die onder meer de ontwikkeling van functionele synapsen tussen neuronen coördineren. Polyamines zijn essentieel voor de celfunctie van astrocyten en neuromodulatie, maar hoe polyamines door astrocyten worden opgenomen is onbekend. Als een astrocytische polyamine transporter zou ATP13A4 zowel de polyamine homeostase en functie van astrocyten kunnen ondersteunen, als de synaptische verbindingen tussen neuronen reguleren. Met de steun van het G.S.K.E. zal ik, m.b.v. een knock-out muismodel, de effecten van ATP13A4 depletie op astrocytische celfunctie, synaptogenese en gedrag bestuderen. Inzichten in de rol van ATP13A4 in astrocyten en de hersenen zouden ATP13A4 kunnen valideren als een therapeutisch doelwit voor NDD.



Prof. dr. Jeroen Bogie (UHasselt)
Universiteit Hasselt,
Campus Diepenbeek
Agoralaan Gebouw C,
B-3590 Diepenbeek

Getting a grip on slippery protein modifications in multiple sclerosis

Instead of protecting us, the immune system sometimes goes awry, as in the case of the autoimmune disease multiple sclerosis. Here, the immune system mistakenly attacks the myelin sheath in the brain, an insulating layer surrounding the nerves cells, often leading to severe physical, neurological, and cognitive incapacitation in affected individuals. Previously, we demonstrated that lipids such as fatty acids are essential in driving the disease-promoting and –resolving properties of immune cells in the brain of multiple sclerosis patients. However, the molecular mechanisms involved remain poorly understood. In this study, we aim to unravel if binding of fats to proteins controls faulty immune cell function in multiple sclerosis, and explore whether that knowledge can be utilized for therapeutic purposes.

Bij auto-immuunziekten zoals multiple sclerose is er een verstoorde werking van het immuunsysteem. Meer specifiek, in multiple sclerose valt het immuunsysteem de myeline laag in de hersenen aan, een isolerende laag die de zenuwcellen bedekt en beschermt, hetgeen vaak leidt tot ernstige fysieke, neurologische en cognitieve invaliditeit bij getroffen personen. In voorgaand onderzoek hebben wij aangetoond dat lipiden, zoals vetten, een belangrijke rol spelen in de regulatie van de ziektebevorderende en beschermende eigenschappen van immuuncellen. Echter, de onderliggende moleculaire mechanismen die deze processen verbinden zijn nog niet volledig opgehelderd. In dit project willen wij ontrafelen of de binding van vetten aan eiwitten bijdraagt aan ontwrichting van de beschermende functie van immuuncellen in multiple sclerose patiënten en ophelderen of die kennis kan worden ingezet voor therapeutische doeleinden.



Prof. dr. Bieke Broux (UHasselt)

Assistant Professor Immunology

Chronic inflammation and Blood brain barrier disruption in Neurodegeneration (CBN)

Neuroimmune Connections & Repair (NIC&R) lab

Hasselt University - Biomedical Research Institute

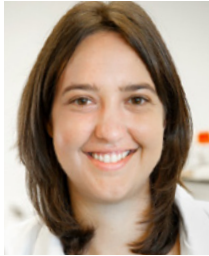
Agoralaan, building C

B-3590 Diepenbeek

High salt diet causes blood-brain barrier disturbances in multiple sclerosis: involvement of the renin-angiotensin-aldosterone system

Multiple sclerosis (MS) is a chronic neuro-inflammatory disorder that is characterized by immune cells infiltrating the brain and spinal cord, thereby causing demyelination and neurodegeneration. This is, at least in part, due to an impaired blood brain barrier (BBB). Recent studies have indicated that a high salt diet impacts the pathogenesis of MS. In addition, inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), which is implicated in salt homeostasis, improves MS-like disease in mice and is involved in BBB function. We hypothesize that high salt diet, directly or through RAAS dysregulation, leads to enhanced BBB disruption and exacerbation of MS. A combination of human in vitro and ex vivo studies is employed to understand the interplay between RAAS homeostasis at the BBB, high salt diet, and neuro-inflammatory pathways in MS. Obtained results will generate novel, highly informative knowledge on dietary influences on MS pathogenesis.

Multiple sclerose (MS) is een chronische neuro-inflammatoire aandoening die wordt gekenmerkt door immuuncellen die de hersenen en het ruggenmerg infiltreren, waardoor demyelinisatie en neurodegeneratie ontstaan. Dit wordt ten minste gedeeltelijk veroorzaakt door een verstoorde bloed-hersenbarrière (BHB). Recente studies hebben aangetoond dat een dieet met veel zout invloed heeft op de pathogenese van MS. Bovendien verbetert remming van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS), dat betrokken is bij zouthuishouding, een MS-achtige ziekte bij muizen en is het betrokken bij de BHB-functie. We veronderstellen dat een dieet met veel zout, rechtstreeks of via deregulering van RAAS, leidt tot versterkte BHB-verstoring en verergering van MS. Een combinatie van menselijke in vitro en ex vivo studies wordt gebruikt om het samenspel tussen RAAS-homeostase bij de BHB, een dieet met veel zout en neuro-inflammatoire processen bij MS te begrijpen. De verkregen resultaten zullen nieuwe, zeer informatieve kennis genereren over voedingsinvloeden op de pathogenese van MS.



Dr. Marijne Vandebergh (UAntwerpen)
Universiteit Antwerpen-CDE,
Universiteitsplein 1,
2610 Antwerpen

World-wide systematic characterization of TMEM106B and ATXN2 genetic status Towards implementation of genetic testing of modifiers in clinical practice

Frontotemporal dementia (FTD) is a quickly progressing debilitating neurodegenerative disease, with no treatments available that delay onset or slow down progression. FTD is characterised by variability in age at onset and clinical presentation, which remains poorly understood. Previous studies suggest transmembrane protein 106 B (TMEM106B) and ataxin 2 (ATXN2) loci as genetic modifiers of disease risk. Notwithstanding these previous analyses, there is an urgent need for their in-depth characterization in world-wide FTD cohorts. In this project, I will perform systematic genotype screens in well-characterized world-wide FTD cohorts to validate the modifying roles of TMEM106B and ATXN2. Next, carrier status will be correlated with longitudinally collected clinical, neuropsychological and imaging data, to investigate modifying effects on disease progression measures. Ultimately, I aim to provide the necessary data to allow implementation of genetic testing for modifiers in clinical practice. This will aid genetic counsellors in informing an individual on its genetic risk of developing FTD and might lead to novel therapeutic strategies to prevent onset or slow down disease progression.

Frontotemporale dementie (FTD) is een neurodegeneratieve hersenziekte met een progressief verloop. Er zijn nog geen behandelingen beschikbaar die de aanvangsleeftijd verhogen of progressie van de ziekte vertragen. Kenmerkend zijn interindividuele verschillen in aanvangsleeftijd en klinische presentatie. Deze variabiliteit blijft grotendeels nog onverklaard. Eerdere studies wijzen op transmembraan proteïne 106 B (TMEM106B) en ataxine 2 (ATXN2) loci als genetische modificatoren van FTD. Desondanks deze eerdere analyses, is het noodzakelijk om genetische modificatoren verder in kaart te brengen en in detail te karakteriseren in wereldwijde FTD cohorten. In dit project zal ik een systematische genotype screening uitvoeren van de kandidaat genetische modificatoren ATXN2 en TMEM106B en deze vervolgens correleren met klinische, neuropsychologische en beeldvorming data. Met mijn onderzoek streven we naar de klinische implementatie van het screenen van genetische modificatoren en het ontdekken van nieuwe therapeutische strategieën om de diagnose uit te stellen en de progressie van de ziekte te vertragen.



Dr. Barbara M.P. Willekens (UAntwerpen)

Antwerp University Hospital (UZA),

Department of Neurology, Drie Eikenstraat 655, 2650 Edegem, Belgium

University of Antwerp, Translational Neurosciences research group and Laboratory of

Experimental Hematology, Faculty of Medicine and Health Sciences,

Universiteitsplein 1

2610 Wilrijk

Unravelling the role of antigen-specific T cells in NMOSD and MOGAD

Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders (NMOSD) and Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody Associated Disease (MOGAD) are rare autoimmune diseases of the central nervous system (CNS) that are distinct from multiple sclerosis (MS), a more prevalent CNS autoimmune disease. Even though there is evidence for a key role of T cells in the pathogenesis of NMOSD and MOGAD, the focus of research has been directed more towards unravelling the role of autoantibodies. Detection of antigen-specific T cells in the peripheral blood of people with aquaporin-4 positive NMOSD and even more so in MOGAD, has been challenging so far. Identification and functional characterization of antigen-specific autoreactive T cells in the peripheral blood is a necessary step to demonstrate and strengthen the evidence for the pivotal role of T cells in the pathogenesis of NMOSD and MOGAD and may pave the way towards future development of antigen-specific T cell modulatory treatments.

Neuromyelitis Optica Spectrum Aandoeningen (NMOSD) en Myeline Oligodendrocyt Glycoproteïne Antistof Geassocieerde Ziekte (MOGAD) zijn zeldzame auto-immuunziekten van het centraal zenuwstelsel (CZS) die verschillen van multiple sclerose (MS), een vaker voorkomende auto-immuunziekte van het CZS. Ondanks het feit dat er bewijs bestaat voor een belangrijke rol van T cellen in het ontstaan van NMOSD en MOGAD, is de focus van onderzoek tot nu toe meer gericht geweest op begrijpen van de rol van auto-antistoffen. Detectie van antigeen-specifieke T cellen in het perifere bloed van mensen met aquaporine-4 positieve NMOSD en MOGAD is tot op heden een grote uitdaging gebleken. Identificatie en functionele karakterisatie van antigeen-specifieke T cellen in het perifere bloed is een noodzakelijke stap om bewijs te vergaren en te versterken voor de belangrijke rol van T cellen in het ontstaan van NMOSD en MOGAD en kan helpen om een pad te banen in de richting van toekomstige ontwikkeling van antigeen-specifieke T cel modulerende behandelingen.



Prof. Giulia Liberati (UCLouvain)
Université catholique de Louvain
Institute of Neuroscience (IoNS)
Avenue Mounier 54 – UCL 54.02
B-1200 Brussels

STIM-WAVES:

Identifying pain biomarkers with invasive and non-invasive brain stimulation targeting ongoing neural oscillations

Chronic pain affects the life of millions of individuals worldwide. The identification of effective neural biomarkers for pain would allow to improve patient stratification and treatment. Previous studies have suggested that pain perception may arise from the modulation of ongoing neural oscillations within different frequency bands. However, the degree to which these oscillations are actually related to pain is still debated.

The objective of my project is to directly assess the causal relationship between ongoing neural oscillations and pain perception, by combining cutting-edge techniques of brain signal acquisition and neurostimulation.

La douleur chronique affecte la vie de millions d'individus dans le monde. L'identification de biomarqueurs neuronaux pour la douleur permettrait d'améliorer la stratification et le traitement des patients. Des études antérieures ont suggéré que la perception de la douleur pouvait provenir de la modulation d'oscillations neuronales continues dans différentes bandes de fréquence. Cependant, le degré auquel ces oscillations sont réellement liées à la douleur est encore débattu.

L'objectif de mon projet est d'évaluer directement la relation causale entre les oscillations neuronales continues et la perception de la douleur, en combinant des techniques de pointe d'acquisition du signal cérébral et de neurostimulation.



Dr. Sophie Laguesse (Uliège)

Liège University
F.R.S-FNRS Research Associate Giga-Stem Cells,
Giga-Neurosciences
Quartier Hôpital
15, Avenue Hippocrate
B-4000 Liège

Unveiling the alcohol-dependent alterations in mRNA local translation and its consequences on adolescent prefrontal cortex maturation and function

During adolescence, the brain undergoes intense maturation, particularly in the prefrontal cortex (PFC). The PFC is critical for executive functions, and its immaturity in adolescents is associated with lack of inhibitory control, increased impulsivity and heightened vulnerability to drugs of abuse. Alcohol is the most consumed addictive substance in adolescents, and clinical studies have suggested that adolescent alcohol exposure may interfere with the ongoing maturation of the PFC, leading to defective behaviors that persist in adulthood. However, the mechanisms by which alcohol impact the adolescent PFC remain uncertain. Alcoholism is considered a maladaptive form of memory. Indeed, it is believed that alcohol hijacks the mechanisms underlying memories, including modulation of the strength of synaptic connections between neurons, in order to create persistent drug-associated memories. This project aims at unveiling how alcohol acts on the plasticity of neuronal connections in the PFC and induces the development of addiction and associated psychiatric disorders.

L'adolescence est caractérisée par une intense maturation du cerveau, en particulier au niveau du cortex préfrontal (CPF). Cette région cérébrale contrôle les fonctions exécutives, et sa relative immaturité chez les adolescents est responsable de leur comportement impulsif, leur émotivité excessive et leur désir accru de prise de risques. L'alcool est la substance addictive la plus consommée chez les adolescents, et des études cliniques ont suggéré qu'une consommation précoce d'alcool pourrait interférer avec la maturation du CPF, conduisant à des troubles comportementaux qui persistent à l'âge adulte. Cependant, les mécanismes par lesquels l'alcool perturbe le fonctionnement du CPF n'ont pas encore été élucidés. L'alcoolisme est vu comme un dérèglement pathologique des processus de mémorisation. En effet, l'alcool « usurpe » les mécanismes normaux de la mémoire, en modulant la force des connexions entre neurones pour associer un souvenir de plaisir avec la consommation d'alcool. Ce projet a pour but de comprendre comment l'alcool agit sur la plasticité des connexions synaptiques des neurones du CPF pour induire le développement de l'addiction et les troubles psychiatriques associés.



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

2023



Prix/Prijs UCB-award 2023

€ 100.000

Prof. dr. Sarah Weckhuysen (UAntwerpen)

Natural History Study of STXBP1-Developmental and Epileptic Encephalopathy Into Adulthood



Prix/Prijs Fonds Ernest Solvay 2023

€ 25.000

Prof. dr. Ludo Van Den Bosch – VIB - KU Leuven

FUS-ALS hiPSC-derived astrocytes impair human motor units through both gain-of-toxicity and loss-of-support mechanisms



Prix/Prijs CBC Banque 2023

€ 15.000

Prof. dr. Philip Van Damme (KU Leuven)

HDAC6 inhibition restores TDP-43 pathology and axonal transport defects in human motor neurons with TARDBP mutations



Prix/Prijs Janine & Jacques Delruelle 2023

€ 12.500

Hannah Bertels, PhD student (KU Leuven)

Neurotransmitter phenotype switching by spinal excitatory interneurons regulates locomotor recovery after spinal cord injury

Abstracts



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



*Natural History Study of STXBP1-Developmental and Epileptic Encephalopathy Into Adulthood
(Open Acces)*

Background and Objectives

Pathogenic STXBP1 variants cause a severe early-onset developmental and epileptic encephalopathy (STXBP1-DEE). We aimed to investigate the natural history of STXBP1-DEE in adults focusing on seizure evolution, the presence of movement disorders, and the level of functional (in)dependence.

Methods

In this observational study, patients with a minimum age of 18 years carrying a (likely) pathogenic STXBP1 variant were recruited through an international network of collaborators. Treating clinicians were asked to complete clinical questionnaires and to perform semistructured video examinations while patients performed tasks from the (modified) Unified Parkinson Disease Rating Scale when possible. All videos were reanalysed by 3 independent researchers.

Results

Thirty two adult patients were included, with video recordings available for 19 patients. The median age at last follow-up was 24 years (range 18–58 years). All patients had epilepsy, with a median onset age of 3.5 months. At last follow-up, 80% of adults had treatment-resistant seizures despite long periods of seizure freedom in 37%. Tonic-clonic, focal, and tonic seizures were most frequent in adults. Epileptic spasms, an unusual feature beyond infancy, were present in 3 adults. All individuals had developmental impairment. Periods of regression were present in 59% and did not always correlate with flare-ups in seizure activity. Eighty-seven percent had severe or profound intellectual disability, 42% had autistic features, and 65% had significant behavioral problems. Video examinations showed gait disorders in all 12 patients able to walk, including postural abnormalities with external rotation of the feet, broad-based gait, and asymmetric posture/dystonia. Tremor, present in 56%, was predominantly of the intention/action type. Stereotypies were seen in 63%. Functional mobility ranged from independent walking (50%) to wheelchair dependence (39%). Seventy-one percent of adults were nonverbal, and all were dependent on caregivers for most activities of daily living.

Discussion

STXBP1-DEE warrants continuous monitoring for seizures in adult life. Periods of regression are more frequent than previously established and can occur into adulthood. Movement disorders are often present and involve multiple parts of the central nervous system. Although functional mobility is variable in adulthood, STXBP1-DEE frequently leads to severe cognitive impairments and a high level of functional dependence. Understanding the natural history of STXBP1-DEE is important for prognostication and will inform future therapeutic trials.

Achtergrond en doelstellingen

Pathogene STXBP1 varianten veroorzaken een ernstige vroegtijdige ontwikkelings- en epileptische encefalopathie (STXBP1-OEE). Deze studie onderzoekt het natuurlijke verloop van STXBP1-OEE bij volwassenen, met aandacht voor de evolutie van epileptische aanvallen, de aanwezigheid van bewegingsstoornissen en de mate van functionele (on)afhankelijkheid.

Methoden

In deze observationele studie werden patiënten vanaf 18 jaar met een (waarschijnlijk) pathogene STXBP1-variant gerecruteerd via een internationaal netwerk. Aan behandelende artsen werd gevraagd klinische vragenlijsten in te vullen en semigestructureerde video-registraties uit te voeren terwijl patiënten, indien mogelijk, opdrachten uitvoerden van de (gemodificeerde) Unified Parkinson Disease Rating Scale. Alle video's werden door 3 onafhankelijke onderzoekers gereviseerd.

Resultaten

32 volwassen patiënten werden geïncludeerd, waarbij van 19 patiënten video-opnamen beschikbaar waren. De mediane leeftijd bij de laatste follow-up was 24 jaar (range 18-58 jaar). Alle patiënten hadden epilepsie, met een mediane aanvangsleeftijd van 3,5 maanden. Bij de laatste follow-up had 80% van de volwassenen therapie-resistente aanvallen, ondanks lange perioden van aanvalsvrijheid in 37%. Tonisch-klonische, focale en tonische aanvallen kwamen het meest voor bij volwassenen. Epileptische spasmen, een ongewoon aanvalstype na de kindertijd, kwamen voor bij 3 volwassenen. Alle personen hadden ontwikkelingsstoornissen. Periodes van regressie kwamen bij 59% voor en correleerden niet altijd met opflakkingen van de aanvalsactiviteit. Zevenentachtig procent had een ernstige of zware verstandelijke beperking, 42% had autistische kenmerken en 65% had aanzienlijke gedragsproblemen. Video-onderzoeken toonden loopstoornissen bij alle 12 patiënten die konden lopen, waaronder houdingsafwijkingen met externe rotatie van de voeten, een brede gang en asymmetrische houding/dystonie. Tremor, aanwezig bij 56%, was voornamelijk van het intentie/actie type. Stereotypieën werden gezien in 63%. Functionele mobiliteit varieerde van zelfstandig lopen (50%) tot rolstoelafhankelijkheid (39%). Eenenzeventig procent van de volwassenen was non-verbaal, en allen waren afhankelijk van verzorgers voor de meeste dagelijkse activiteiten.

Bespreking

Een diagnose van STXBP1-OEE vraagt om voortdurende controle op aanvallen in het volwassen leven. Periodes van regressie komen vaker voor dan eerder vastgesteld en kunnen ook op volwassen leeftijd voorkomen. Bewegingsstoornissen zijn vaak aanwezig en betreffen meerdere delen van het centrale zenuw stelsel. Hoewel de mobiliteit op volwassen leeftijd varieert, leidt STXBP1-OEE over het algemeen tot ernstige cognitieve stoornissen en een hoge mate van functionele afhankelijkheid. Inzicht in het natuurlijke beloop van STXBP1-OEE is belangrijk voor de prognosticate, en voor het design van toekomstige therapeutische studies.



Prof. dr. Ludo Van Den Bosch – VIB - KU Leuven
Laboratorium voor Neurobiologie
ON5 Herestraat 49 - bus 602
3000 Leuven



Progress beyond



FUS-ALS hiPSC-derived astrocytes impair human motor units through both gain-of-toxicity and loss-of-support mechanisms
(Molecular Neurodegeneration)

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a fatal neurodegenerative disease characterized by the progressive and selective degeneration of motor neurons. This leads to a complete paralysis of the ALS patients, which is due to the loss of contact between the motor neurons and the muscle cells. In this study, we investigated the role of non-neuronal cells, and more in particular of the astrocytes, in this selective motor neuron pathology. Therefore, we used a fully human coculture system. In order to do so, we cultured and characterized human induced pluripotent stem cell (iPSC)-derived astrocytes from ALS patients, and incorporated these cells into a microfluidic model of a human motor unit consisting of human motor neurons and muscle cells. Astrocytes from ALS patients have a negative effect on this, while control astrocytes are able to counteract the negative ALS-related effects on the motor neuron-muscle contact. In addition, we demonstrated that ALS astrocytes have both a gain-of-toxicity and a loss-of-support function, ultimately contributing to the disruption of motor neuron homeostasis, intercellular networks and NMJs. In conclusion, our findings shine new light on the complex role of astrocytes in ALS, and provide new insights into their role in the pathogenesis of ALS.

Amyotrofische laterale sclerose (ALS) is een fatale neurodegeneratieve ziekte die wordt veroorzaakt door de progressieve en selectieve degeneratie van de motorneuronen. Dit leidt tot een volledige verlamming van de ALS patiënten, wat veroorzaakt wordt door het contactverlies tussen de motorneuronen en de spieren. In deze studie onderzochten we de rol van niet-neuronale cellen, en meer in het bijzonder van de astrocyten, in de selectieve motorneuronpathologie. Daarvoor gebruikten we een volledig menselijk co-cultuursysteem en vanuit humane geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPSC) gedifferentieerde astrocyten afkomstig van ALS-patiënten. Vervolgens hebben we deze astrocyten toegevoegd aan een microfluidisch model van een menselijke motorische eenheid bestaande uit menselijke motorneuronen en spiercellen. Astrocyten van ALS patiënten hebben hierop een negatief effect, terwijl controle-astrocyten in staat zijn om de negatieve ALS-gerelateerde effecten op het contact tussen de motorneuronen met de spieren tegen te gaan. Met deze studie tonen we bovendien aan dat ALS-astrocyten zowel een toxisch effect alsook een verlies van ondersteuning vertonen, wat uiteindelijk bijdraagt aan de verstoring van de homeostase van motorneuronen, intercellulaire netwerken en NMJ's. Concluderend, werpen onze bevindingen een nieuw licht op de complexe rol van astrocyten bij ALS. Bovendien bieden ze ook nieuwe inzichten in de rol van astrocyten bij de pathogenese van ALS.



Prof. dr. Philip Van Damme (KU Leuven)
University Hospitals Leuven, Department of Neurology
KU Leuven, Department of Neuroscience, Laboratory of Neurobiology VIB
Center for Brain & Disease Research, Leuven



HDAC6 inhibition restores TDP-43 pathology and axonal transport defects in human motor neurons with TARDBP mutations
(*The Embo Journal*)

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a devastating neurodegenerative disease in which there is a loss of motor neurons. As a result, patients suffer from progressive muscle weakness, which has a huge impact on their quality of life. There is no adequate treatment and the average survival is only 3 years. The diseased motor neurons display aggregation of the protein TDP-43, but how this occurs and gives rise to the death of motor neurons is unclear. In a rare hereditary form of the disease, the cause of the disease lies precisely in the hereditary code of TDP-43, allowing a further study of the relationship between TDP-43 aggregation and the onset of ALS. By using “induced pluripotent stem cells,” stem cells formed from skin cells of patients with a mutation in the TDP-43 gene, we investigated what goes wrong in the motor neurons formed from these stem cells. The diseased motor neurons showed an accumulation of insoluble TDP-43 and reduced transport in their neurites. Correction of the mutation with CRISPR/CAS9 resulted in restoration of these abnormalities, and treatment with a drug that inhibits the function of a particular enzyme (HDAC6) was also able to counteract the deleterious effects of the gene mutation. This study illustrates the added value of human stem cell models to study a complex disease such as ALS.

Amyotrofische laterale sclerose (ALS) is een ernstige zenuwziekte waarbij motorische zenuwcellen afsterven. Hierdoor krijgen patiënten last van progressief krachtsverlies, wat een enorme impact op de kwaliteit van leven heeft. Er bestaat geen afdoende behandeling en de gemiddelde overleving bedraagt slechts 3 jaar. De zieke motorische zenuwcellen vertonen klontering van het eiwit TDP-43, maar hoe die tot stand komt en aanleiding geeft tot het afsterven van motorische zenuwcellen is onduidelijk. Bij een zeldzame erfelijke vorm van de ziekte ligt de oorzaak van de ziekte precies in de erfelijke code van TDP-43 en dit laat toe de relatie tussen klontering van TDP-43 en het ontstaan van ALS verder te bestuderen. Door gebruik te maken van ‘induced pluripotent stem cells’, stamcellen gevormd uit huidcellen van patiënten met een fout in het TDP-43 gen, werd onderzocht wat er fout loopt in de motorische zenuwcellen gevormd vanuit deze stamcellen. De zieke motorische zenuwcellen vertoonden een opstapeling van onoplosbaar TDP-43 en een vermindering van het transport in hun uitlopers. Correctie van de mutatie met CRISPR/CAS9 gaf aanleiding tot een herstel van deze afwijkingen en een behandeling met een medicijn dat de functie van een bepaald enzyme (HDAC6) inhibeert kon ook de schadelijke effecten van de gen mutatie tegen gaan. Deze studie illustreert de meerwaarde van menselijke stamcelmodellen om de complexe ziekte ALS te bestuderen.



Hannah Bertels, PhD student (KU Leuven)
Research Group Neurophysiology
Kapeldreef 75
3000 Leuven

Neurotransmitter phenotype switching by spinal excitatory interneurons regulates locomotor recovery after spinal cord injury
(*Nature Neuroscience*)

Severe spinal cord injury in adults leads to irreversible paralysis. In contrast, a similar injury at a young age gives rise to impressive walking ability without establishing communication with the brain. We found that spinal neurons flexibly adapting excitation-inhibition input to motor neurons are a key regulator of the age of injury-dependent locomotor recovery. On the one hand, adult spinal cord injury prompts neurotransmitter switching of excitatory neurons to an inhibitory phenotype, promoting inhibition. On the other hand, young spinal cord injury maintains the excitatory phenotype and causes synaptic sprouting to facilitate excitation. Furthermore, genetic manipulation to flexibly adjust neurotransmitter phenotype altered locomotor recovery outcome. Together, these data demonstrate that the neurotransmitter phenotype of defined excitatory neurons regulates locomotor recovery after spinal cord injury.

Een ernstig ruggenmergletsel bij volwassenen leidt tot onomkeerbare verlamming. Daarentegen leidt een vergelijkbaar letsel op jonge leeftijd tot een indrukwekkend loopvermogen zonder communicatie met de hersenen. Ons onderzoek toont aan dat spinale neuronen die de excitatie-inhibitie input naar motor neuronen flexibel aanpassen een belangrijke regulator zijn van het herstel. Enerzijds leidt een volwassen ruggenmergletsel tot neurotransmitter omschakeling van excitatoire neuronen naar een inhibitor fenotype, waardoor inhibitie wordt bevorderd. Anderzijds zal een jong ruggenmergletsel het excitatoire fenotype bevorderen door meer excitatoire synaptische contacten te maken met de motorneuronen. Bovendien kunnen we het herstel van loopvermogen aanpassen door genetische manipulatie van het neurotransmitterfenotype. Samen tonen deze gegevens aan dat het neurotransmitterfenotype van gedefinieerde excitatoire neuronen het herstel van de motoriek na een ruggenmergletsel.