



Fonds de Recherche Charcot – Charcot Onderzoeksfonds **2013**

Subsides remis par la Fondation Charcot - Subsidies toegekend door de Charcot Stichting

Dr. Rachelle Franzen

University of Liège
GIGA Neurosciences
Research unit on axonal regeneration
Tour de Pathologie B36, +1
Avenue de l'Hôpital
B – 4000 Liège

40.000,00 €/2 years

Mutiple sclerosis: Insights into the molecular aspects of Wallerian degeneration, axon demyelination and remyelination. The role of the Elongator complex

The molecular mechanisms regulating the differentiation of the precursors of myelinating cells in the central nervous system into oligodendrocytes are a major avenue of research in understanding the disease. In fact, these precursors' capacity for differentiation is inhibited as the disease progresses, and this restricts the remyelination capacity by mature oligodendrocytes. Our project aims to study the role of one particular molecule, Elongator, in regulating the differentiation of precursors into myelinating cells. We suspect that Elongator promotes demyelination by inducing the de-differentiation of oligodendrocytes, that is by maintaining these cells in an immature state. We plan to check this hypothesis by working with oligodendrocytes deprived of this molecule, and to examine their myelinating and proliferative properties using "in vivo" and "in vitro" approaches.

Les mécanismes moléculaires régulant la différenciation des précurseurs des cellules myélinisantes du système nerveux central en oligodendrocytes constituent une voie de recherche importante dans la compréhension de la maladie. Ces précurseurs voient en effet leur capacité de différenciation inhibée au cours de la maladie, limitant ainsi la capacité de remyélinisation par les oligodendrocytes matures. Notre projet vise à étudier le rôle d'une molécule, Elongator, dans la régulation de la différenciation des précurseurs en cellules myélinisantes. Nous soupçonnons en effet Elongator de favoriser la démyélinisation en induisant la dé-différenciation des oligodendrocytes, c'est-à-dire en conservant ces cellules dans un état immature. Nous proposons de vérifier cette hypothèse en travaillant avec des oligodendrocytes dépourvus de cette molécule, et de vérifier leur propriétés myélinisantes et prolifératives, en utilisant des approches "in vivo" et "in vitro".

De moleculaire mechanismen die de differentiatie regelen van de precursoren van de myeliniserende cellen van het centrale zenuwstelsel in oligodendrocyten, vormen een belangrijke onderzoekspiste met het oog op een beter inzicht in de aandoening. Het is immers zo dat het differentiatievermogen van deze precursoren in de loop van de ziekte wordt afgeremd, wat het vermogen tot remyelinisatie van de rijpe oligodendrocyten beperkt. Ons project heeft als doel de rol van een molecule, Elongator, in de regeling van de differentiatie van de precursoren in myelinerende cellen te onderzoeken. Wij vermoeden namelijk dat Elongator de demyelinisatie bevordert doordat deze molecule leidt tot de-differentiatie van de oligodendrocyten, namelijk door deze cellen in onrijpe toestand te houden. Wij hebben de intentie deze hypothese te onderzoeken door te werken met oligodendrocyten die ontdaan zijn van deze molecule, en hun myelinisatie- en proliferatie-eigenschappen te onderzoeken, dit zowel "in vivo" als "in vitro".

Prof. Dr. Geert van Loo- Prof. Dr. Rudi Beyaert

VIB / UGent
Departement Moleculair Biomedisch Onderzoek
Technologiepark 927
B – 9052 Gent

46.800,00 €

Targeting the paracaspase Mucosa-Associated Lymphoid Tissue 1 (MALT1) for the treatment of MS

Multiple sclerosis (MS) is the most common chronic inflammatory disease of the central nervous system. We recently demonstrated a crucial role for the protein 'mucosa-associated lymphoid tissue 1' (MALT1) in T cell activation and the early priming phase of EAE, the main animal model for MS, suggesting that the development of specific inhibitors targeting MALT1 might prove useful for the treatment of MS. With the granted project, we would now like to validate new MALT1 small molecule inhibitory compounds *in vivo* in the EAE model of MS.

La sclérose en plaques (SEP) est l'inflammation chronique du système nerveux central la plus fréquente. Nous avons récemment mis en évidence que la protéine MALT1 (mucosa-associated lymphoid tissue) joue un rôle crucial dans l'activation des lymphocytes T et dans le stade précoce de l'EAE, le principal modèle animal de la SEP, suggérant ainsi que le développement d'inhibiteurs spécifiques ciblant MALT1 pourrait se révéler efficace dans le traitement de la SEP. Grâce au projet subsidié, nous souhaiterions à présent valider de nouveaux composants moléculaires inhibiteurs de petite taille MALT1 *in vivo* dans le modèle EAE de la sclérose en plaques.

Multiple sclerose (MS) is de meest voorkomende chronische ontstekingsziekte van het centrale zenuwstelsel. Wij toonden onlangs aan dat het eiwit MALT1 (lymfoom van mucosa-geassocieerd lymfoïd weefsel) een cruciale rol speelt in de T-celactivering en de vroege startfase van EAE, de voornaamste dierlijke vorm van MS, waarmee wij suggereren dat de ontwikkeling van specifieke inhibitoren die MALT1 tegenwerken, nuttig kan blijken voor de behandeling van MS. Met het gesubsidieerde project wensen wij nu over te gaan tot het valideren van nieuwe MALT1 kleine moleculeremmende verbindingen *in vivo* in het EAE-model van MS.

Prof. Dr. An Goris – Dr. Ine Pauwels

KULeuven
Laboratorium voor neuroimmunologie
Herestraat 49 bus 1022
B – 3000 Leuven

44.000,00 €

Galc as the first myelin-associated MS risk factor?

Hereditary factors play an important role in susceptibility to multiple sclerosis (MS), but also in differences between patients. An earlier Charcot project (2011) enabled us to demonstrate the genetic factors that determine whether a person will create a lot of antibodies in the brain, one of the principal features of MS. We have built further on this outcome by examining a certain type of antibody. This antibody is not directed against bacteria or viruses as in healthy people but against a person's own body, namely a protein (GALC) in the protective insulating layer (myelin layer) around the nerves. It is this insulating layer that is broken down by the immune system in MS. We examine whether hereditary factors play a role in creating these anti-GALC antibodies and whether they therefore build a bridge to the target of the immune system in MS.

Des facteurs héréditaires jouent un rôle important dans la prédisposition à la sclérose en plaques (SEP), mais également dans les différences entre patients. Dans le cadre d'un précédent projet Charcot (2011), nous avons pu montrer quels facteurs génétiques déterminent si un individu produira de nombreux anticorps dans le cerveau, ce qui constitue une des caractéristiques majeures de la SEP. Nous approfondissons à présent cette découverte en examinant un type particulier d'anticorps. Cet anticorps n'est pas dirigé contre des bactéries ou des virus comme chez les

personnes en bonne santé mais contre le propre corps de l'individu, à savoir une protéine (GALC) située dans la couche isolante protectrice (la gaine de myéline) qui entoure les fibres nerveuses. Cette couche isolante est détruite par le système immunitaire dans la SEP. Nous examinerons le rôle possible de facteurs héréditaires dans la fabrication de ces anticorps anti-GALC et si ceux-ci créent un pont vers la cible du système immunitaire chez les patients atteints de SEP.

Erfelijke factoren spelen een belangrijke rol in de vatbaarheid voor Multiple Sclerose (MS), maar ook in verschillen tussen patiënten. Dankzij een eerder Charcot project (2011) konden we aantonen welke genetische factoren bepalen of iemand veel antilichamen in de hersenen zal aanmaken, één van de belangrijke kenmerken van MS. We bouwen hier nu op verder door naar een bepaald type antilichaam te kijken. Dit antilichaam is niet gericht tegen bacteriën of virussen zoals bij gezonde personen maar tegen het eigen lichaam, namelijk een eiwit (GALC) in de beschermende isolatielaag (myelinelaag) rondom de zenuwen. Het is deze isolatielaag die door het afweersysteem wordt afgebroken in MS. We gaan na of erfelijke factoren een rol spelen in de aanmaak van deze anti-GALC antilichamen en of deze zo een brug slaan naar het doelwit van het afweersysteem in MS.

Prof. Dr. Zwi Berneman

Universiteit Antwerpen
Vaccin & Infectieziekteninstituut
Universitair Ziekenhuis Antwerpen
Dienst Hematologie
Wilrijkstraat 10
B - 2650 Edegem

Dr. Nathalie Cools

Universiteit Antwerpen
Vaccin & Infectieziekteninstituut
Laboratorium voor Experimentele Hematologie
Wilrijkstraat 10
B - 2650 Edegem

36.250,00 €

Tolerogenic dendritic cells: A silencing strategy to suppress autoimmunity

Dendritic cells are a specialised group of white blood cells that function as an on and off switch for the defence mechanism. This means that dendritic cells are ideally suited to regulating the defence response. With antiviral or antitumor vaccination, it is important that the dendritic cells activate the defence mechanism properly. With autoimmune diseases such as multiple sclerosis, the defence mechanism has to be correctly suppressed. In order to stifle unwanted defence reactions on a specific basis with autoimmune diseases, allergies and symptoms of rejection following transplants, vaccination with immunosuppressant or tolerogenic dendritic cells could offer a possible solution. Thanks to the financial support of the Charcot research fund, we are to investigate whether we can modify the function of dendritic cells by switching off certain transcriptional processes in the cell so that the autoimmune reaction targeting pituitary antigens in multiple sclerosis are stifled. This should enable us to evaluate the feasibility and applicability of a cellular vaccine for the treatment of multiple sclerosis preclinically.

Les cellules dendritiques représentent une population spécialisée de globules blancs et font office en quelque sorte de bouton de mise en marche et d'arrêt du système immunitaire. Par conséquent, elles sont idéales pour réguler la réponse immunitaire. En cas de vaccination antivirale ou anti-tumorale, il est important que les cellules dendritiques activent bien le système immunitaire. Chez les patients atteints de maladies auto-immunes, comme la sclérose en plaques, le système immunitaire doit au contraire être correctement réprimé. Pour réprimer spécifiquement les réactions immunitaires indésirables dans les maladies auto-immunes, les allergies et les phénomènes de rejet suite à une transplantation, une vaccination par cellules dendritiques immunosuppressives ou tolérogènes pourrait offrir une solution possible. Grâce au soutien financier du Fonds de recherche Charcot, nous étudierons si nous pouvons modifier la fonction des cellules dendritiques en neutralisant certains processus transcriptionnels dans la cellule, de manière à ce que la réaction immunitaire dirigée

contre les antigènes cérébraux dans la sclérose en plaques soit réprimée. Cela nous permettra d'évaluer précliniquement la faisabilité et l'applicabilité d'un vaccin cellulaire pour le traitement de la sclérose en plaques.

Dendritische cellen zijn een gespecialiseerde populatie van witte bloedcellen en functioneren als de aan- en uitzetknop van het afweersysteem. Hierdoor zijn dendritische cellen uitermate geschikt om de afweerrespons te reguleren. Bij antivirale of antitumor vaccinatie is het van belang dat dendritische cellen het afweersysteem goed activeren. Bij auto-immuunziekten, zoals multiple sclerose, moet het afweersysteem juist onderdrukt worden. Om ongewenste afweerreacties bij zowel auto-immuunziekten, allergieën als afstotingsverschijnselen bij transplantaties specifiek te onderdrukken, zou vaccinatie met immuunonderdrukkende of tolerogene dendritische cellen mogelijk uitkomst kunnen bieden. Dankzij de financiële ondersteuning van het Charcot onderzoeksfonds, zullen we onderzoeken of we de functie van dendritische cellen kunnen wijzigen door bepaalde transcriptionele processen in de cel uit te schakelen zodanig dat de auto-immune reactie gericht tegen hersenantigenen in multiple sclerose onderdrukt wordt. Dit moet ons toelaten de haalbaarheid en toepasbaarheid van een cellulair vaccin voor de behandeling van multiple sclerose preklinisch te evalueren.

Subside remis par la Ligue Nationale Belge de la Sclérose en Plaques
Subsidie toegekend door de Nationale Belgische Multiple Sclerose Liga

Prof. Dr. Jean-Paul Coutelier

U.C.L..
Institut Christian de Duve
Avenue Hippocrate 75 Bte 1.75.02
B - 1200 Bruxelles

38.000,00 € / 2 years

Protection against murine experimental autoimmune encephalitis by infection with lactate dehydrogenase-elevating virus

Lactate dehydrogenase-elevating virus infection was found to prevent the development of murine experimental autoimmune encephalitis, an experimental model for multiple sclerosis. The purpose of this project will be to analyse the mechanisms by which the virus protects its host against this disease, focusing on T helper lymphocyte differentiation, expression of inhibitory molecules on these cells, induction of other suppressive cells and impairment of antigen presentation.

L'infection de souris par le « lactate dehydrogenase-elevating virus » prévient le développement d'une encéphalite expérimentale auto-immune, un modèle animal de sclérose en plaques. Le but de ce projet est d'analyser les mécanismes par lesquels le virus protège son hôte, et particulièrement la différenciation des lymphocytes T auxiliaires, l'expression de molécules inhibitrices sur ces cellules, l'induction de cellules suppressives et la modulation de la présentation d'antigène.

De infectie van muizen met het « lactate dehydrogenase-elevating virus » voorkomt de ontwikkeling van experimentele auto-immune encephalomyelitis, een dierlijke vorm van multiple sclerose. Het doel van dit project is het analyseren van de mechanismen waarmee het virus zijn gastheer beschermt, met name de differentiatie van de T-helperlymfocyten, de expressie van remmende moleculen op deze cellen, de inductie van suppressieve cellen en de verandering van de antigenpresentatie.