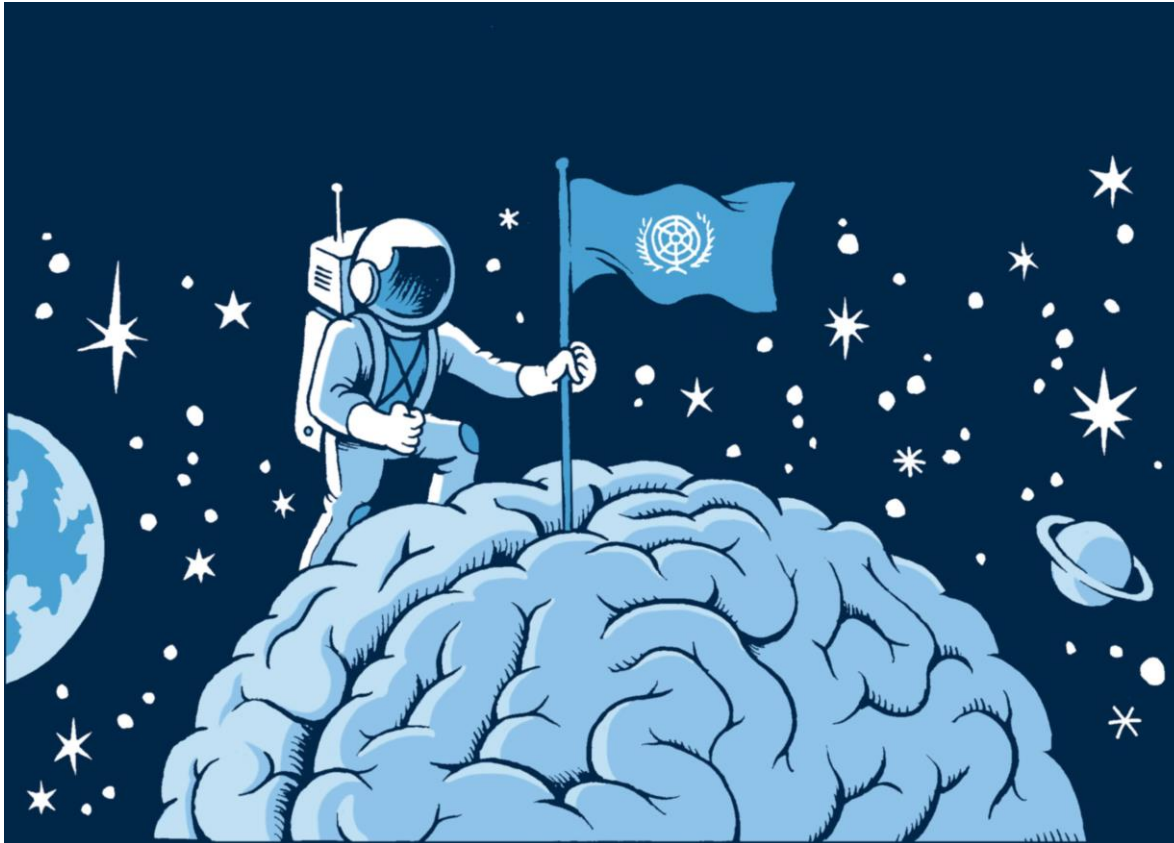


ALTERNATIEVEN EN NIEUWE MODELLEN IN NEUROBIOLOGISCH ONDERZOEK

Liesbeth Aerts



Hersenonderzoek: “The last frontier”



© Matteo Farinella



Human Brain Project

Centrum voor Hersenonderzoek

Fundamentele neurobiologie

- ▶ Synaptische communicatie
- ▶ Neuronale ontwikkeling
- ▶ Biologie van astrocyten
- ▶ Genregulatie
- ▶ Ionenkanalen
- ▶ Protease biologie
- ▶ Neuroimmunologie

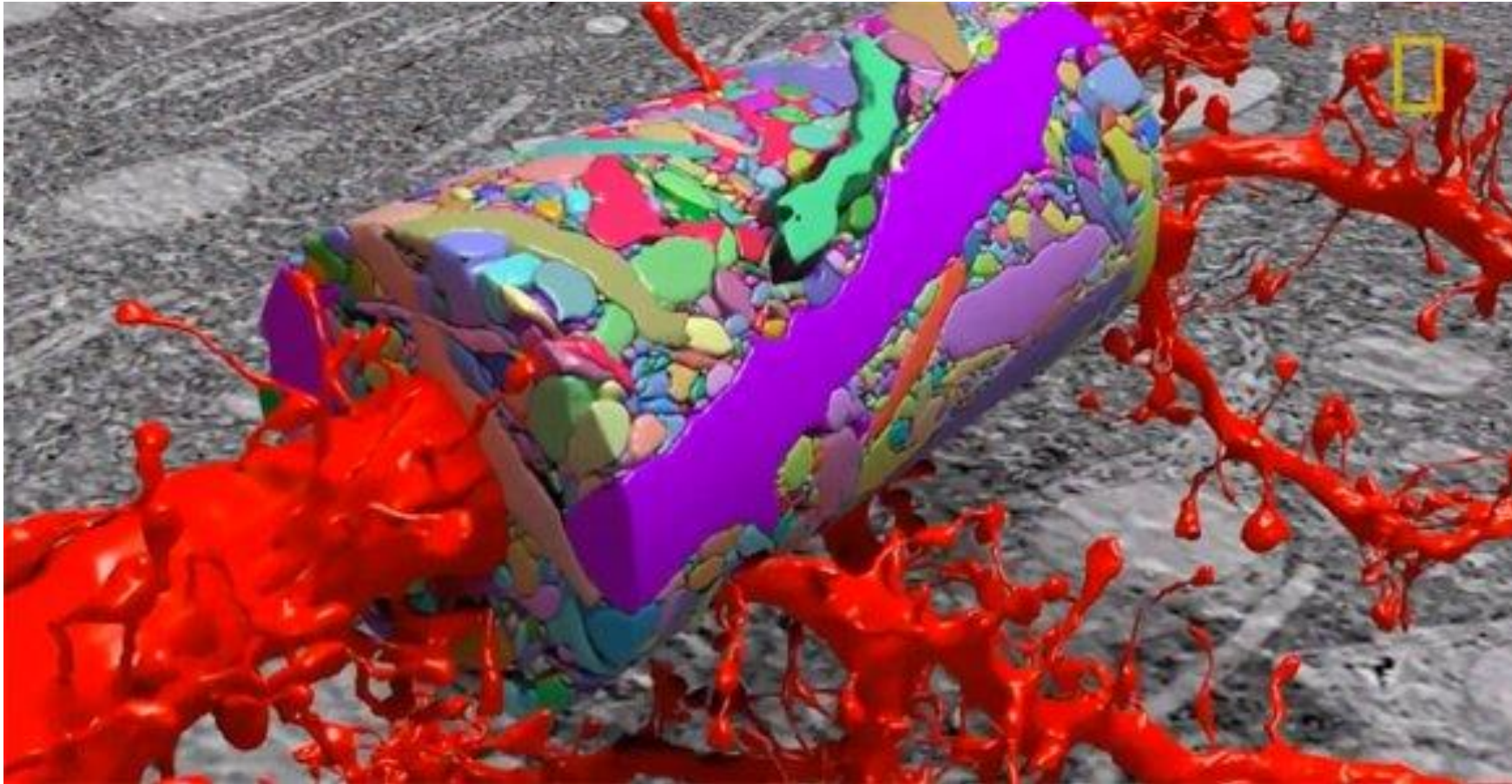
Toegepast in ziekteprocessen

- ▶ Alzheimer
- ▶ Parkinson
- ▶ ALS
- ▶ Dystonie
- ▶ Frontaalkwabdementie
- ▶ Beroerte

Proefdiervrij hersenonderzoek?

Specifieke uitdagingen:

- ▶ Ontrafelen van hersencommunicatie nog volop aan de gang:
we kunnen niet modelleren wat we niet begrijpen
- ▶ Neuronen zijn “post-mitotic”: in tegenstelling tot andere cellen delen zij niet meer
- ▶ Menselijk hersenweefsel enkel beschikbaar post-mortem
- ▶ Complexe processen zoals bijv. cognitive of interactie met immuun systeem niet te testen in een petrischaal



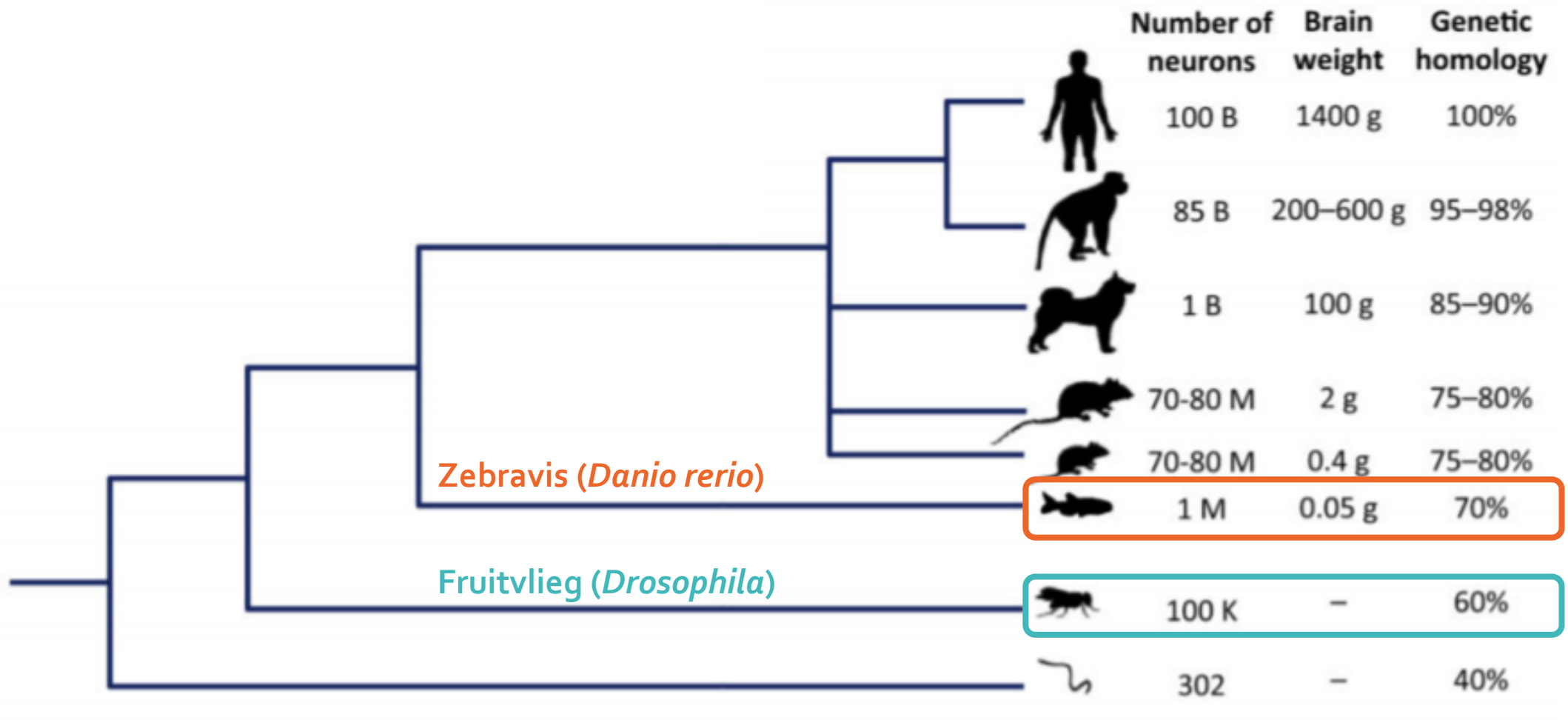
Lichtman lab

Enkele voorbeelden

1. Lagere diersoorten als fruitvlieg of zebravis gebruiken
= vervangen/verfijnen
2. Humane stamcellen
= vervangen en/of verfijnen van diermodellen
3. Schaalverkleining en single-cell onderzoek
= verminderen

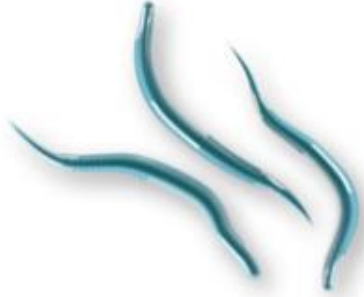
Enkele voorbeelden

- 1. Lagere diersoorten als fruitvlieg of zebravis gebruiken**
= vervangen/verfijnen
- 2. Humane stamcellen**
= vervangen en/of verfijnen van diermodellen
- 3. Schaalverkleining en single-cell onderzoek**
= verminderen





Yeast



C. elegans



Drosophila



Zebrafish



Rodent models

Hypothese vorming

Hypothese validatie

Therapeutische doelwitten

Translatie

Throughput

Relevantie voor de mens

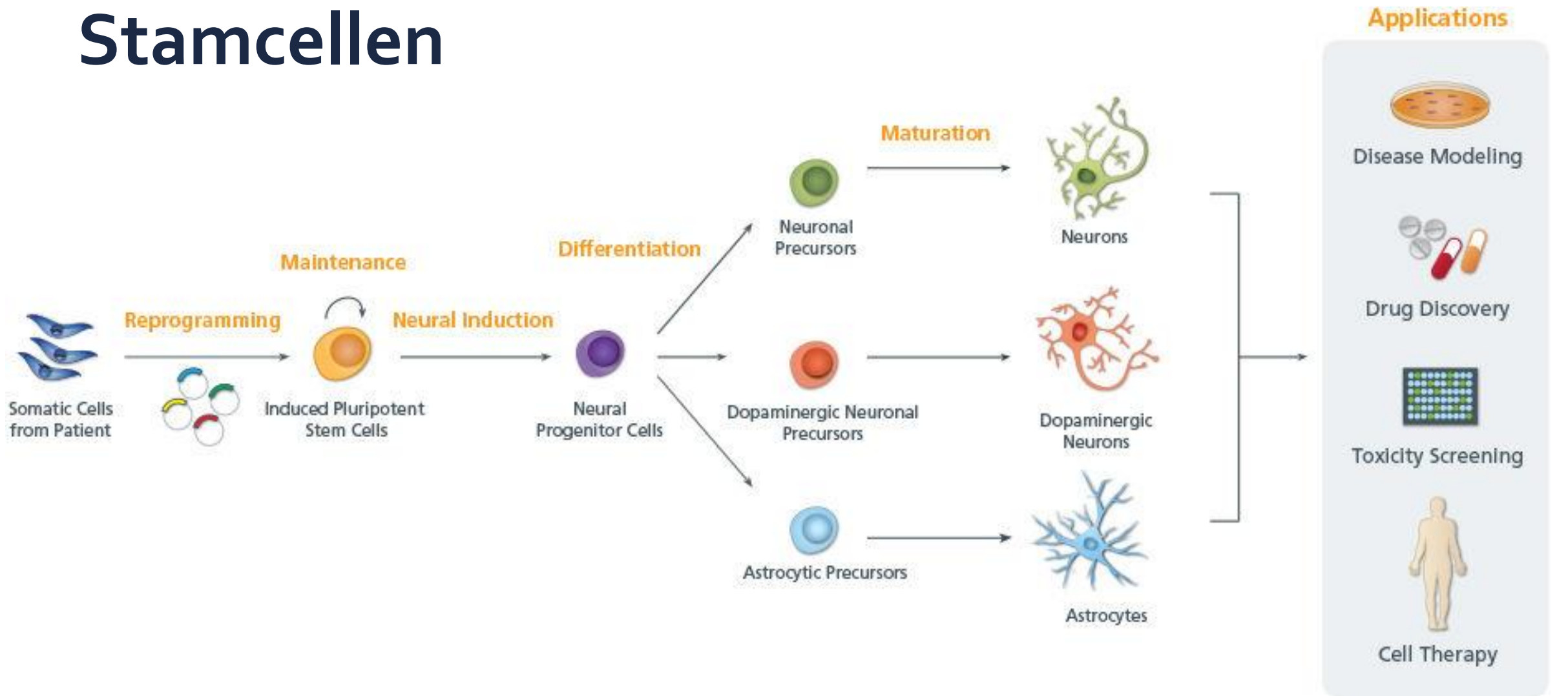
De kracht van de fruitvlieg en zebravis

- >60% van DNA hetzelfde
- Makkelijk genetisch te manipuleren
 - ▶ Screenen voor genetische modificatoren
- Makkelijk en snel te kweken

Enkele voorbeelden

1. Lagere diersoorten als fruitvlieg of zebravis gebruiken
= vervangen/verfijnen
2. **Humane stamcellen**
= vervangen en/of verfijnen van diermodellen
3. Schaalverkleining en single-cell onderzoek
= verminderen

Stamcellen



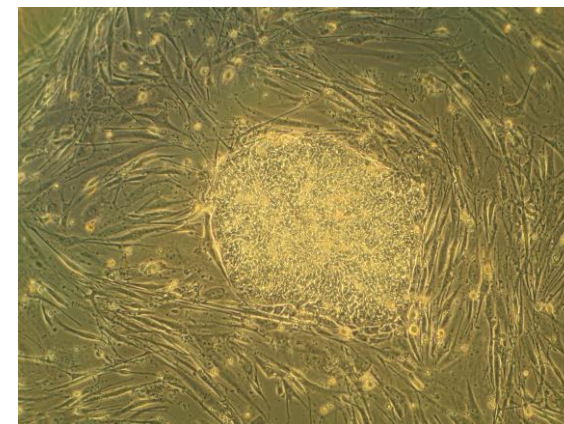
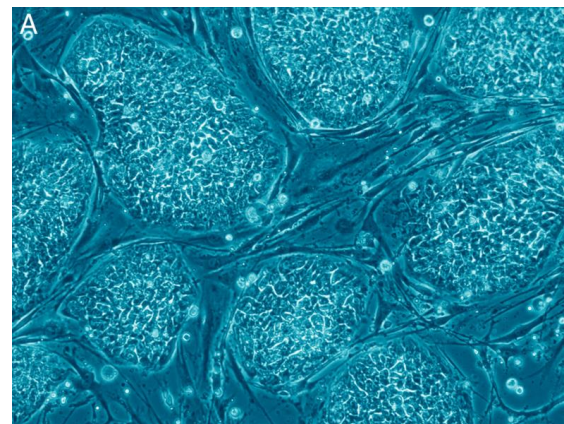
Stamcellen

TROEVEN

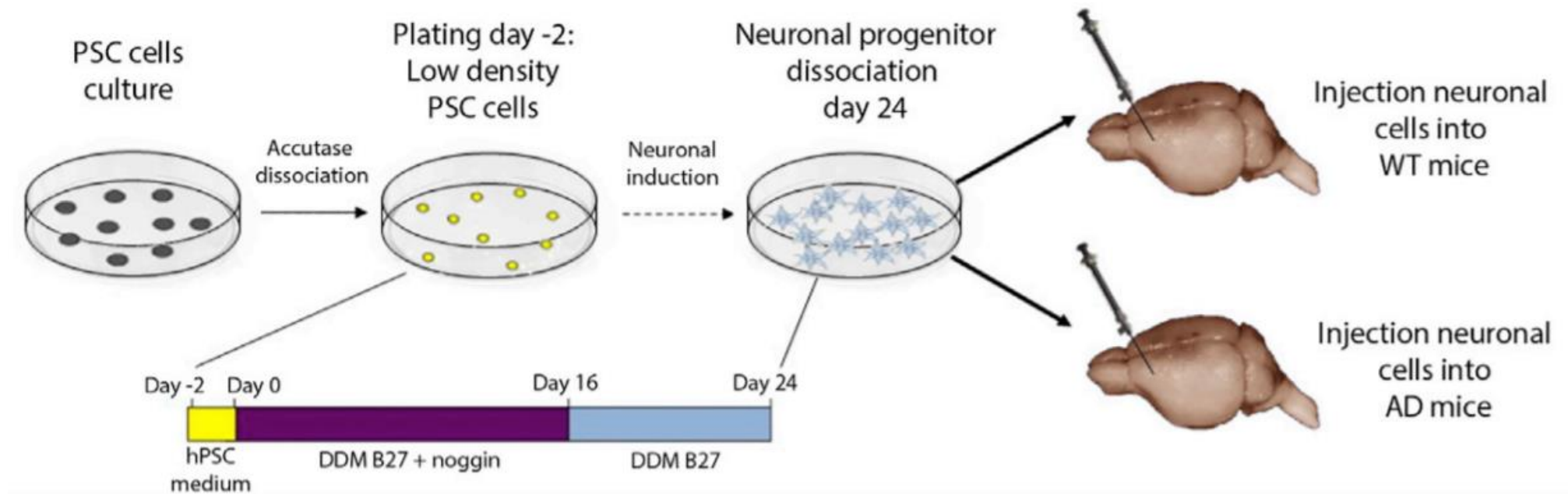
- ▶ menselijk model
- ▶ ziekte specifiek
- ▶ iPSCs:
 - patient-specifiek
 - geen menselijke embryo's

BEPERKINGEN

- ▶ blijft celcultuur of organoid
- ▶ geen complexe structuur als hersenen mogelijk



Stamcellen: toepassing in chimeer model



Espuny-Camacho et al. Neuron 2017

Stamcellen: toepassing in chimeer model

- ▶ Menselijke processen bestuderen in dieren
- ▶ Combinatie van voordelen stamcellen en proefdieren voor beter ziekte model
- ▶ Verfijning in plaats van vervanging

Enkele voorbeelden

1. Lagere diersoorten als fruitvlieg of zebravis gebruiken
= vervangen/verfijnen
2. Humane stamcellen
= vervangen en/of verfijnen van diermodellen
3. **Schaalverkleining en single-cell onderzoek**
= verminderen

Geen cel is dezelfde



- ▶ Genetisch materiaal verandert en wordt verschillend gebruikt
- ▶ Spatiale en temporele verschillen veranderen genexpressie
- ▶ Dankzij nieuwe technologieën kunnen we unieke cellen analyseren

Cellulaire heterogeniteit

- ▶ Schaalverkleining: minder biologisch materiaal nodig
- ▶ Nuanceert *in vitro* én *in vivo* onderzoek
 - Menselijke of dierlijke cellen niet allemaal hetzelfde
 - Ook in kweek belangrijke verschillen, zowel binnen culturen als in vergelijking met *in vivo*



BrENIAC – KU Leuven supercomputer

Uiteindelijk toch naar dier en mens

- Nog veel fundamenteel onderzoek nodig
- Decennialange neurodegeneratieve processen moeilijk te modelleren (zelfs in dieren)
- Na blootleggen van moleculaire processen, steeds terugbrengen naar effect op symptomen bij ziekte
- Communicatie rond alternatieven: te veel focus op toxicologie?

Infopunt proefdieronderzoek

Ontstaan vanuit teleurstelling in communicatie vanuit wetenschap over proefdieronderzoek

- ▶ Regelmatig foute informatie in de pers
- ▶ Onze verantwoordelijkheid op nemen om beter te communiceren
- ▶ Dialoog aangaan met iedereen, niet enkel op studiedag



