



Hoe kunnen we stamcellen gebruiken bij het bestrijden van frontotemporale lobaire degeneratie?

Catherine Verfaillie
Director Stem Cell Institute, Leuven
Department of Regeneration and Development

<http://www.kuleuven.be/scil/>

Wat is Dementie?



Alzheimer's disease



FTLD



Parkinson's disease

GEMEENSCHAPPELIJKE KENMERKEN

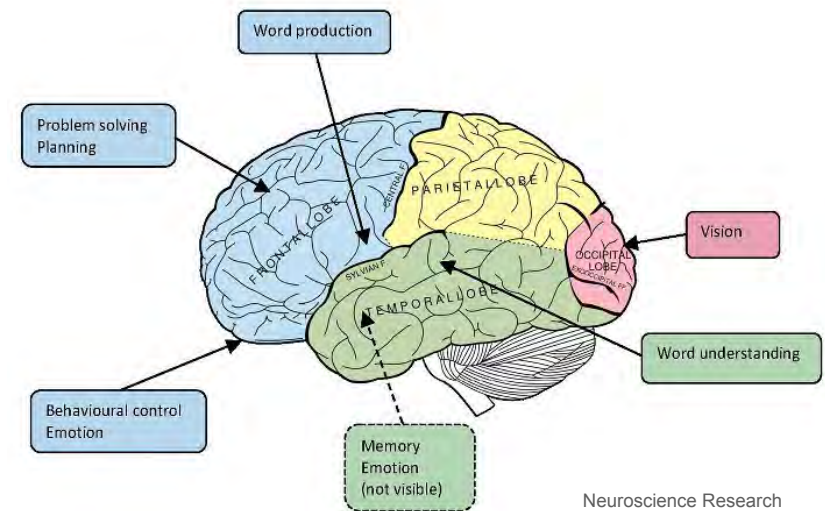
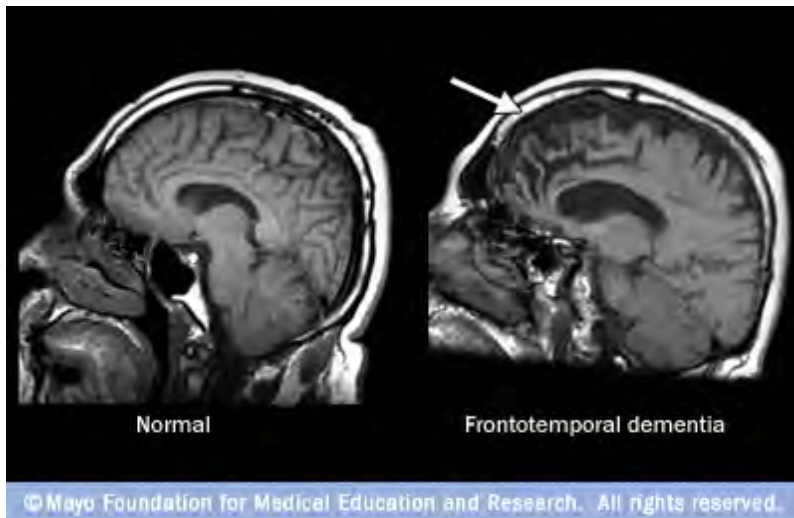
Beschadigde hersencellen

Moeilijke diagnose

Geen afdoende therapie

Frontotemporale Lobaire Degeneratie

- Groep neurodegeneratieve ziektes waarbij the frontale and temporale kwab van de hersenen aangetast zijn en atrofieren
- FTD veroorzaakt cognitieve and gedrags veranderingen



Neuroscience Research
Australia

KU LEUVEN

Frontotemporale Lobaire Degeneratie

- $\pm 10-20\%$ van alle dementies
- Tweede meest frequent in patienten < 65 jaar (#1 = Alzheimer's disease)
- Symptomen duidelijk tussen 45 en 65 jaar
- Vaak misgediagnostiseerd als psychiatrische ziekte



1892 Arnold Pick

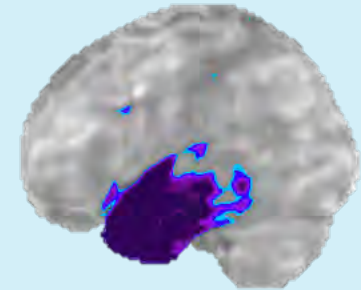
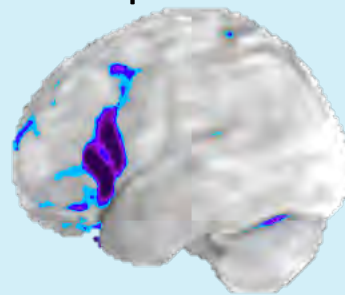
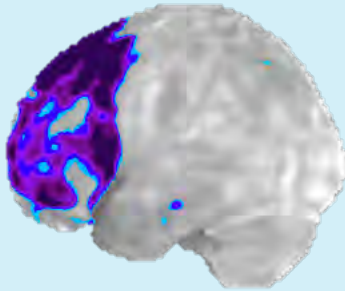
Ziektebeelde van gekende oorzaken van FTD

bvFTD
behavioral variant

PNFA
progressive non-fluent
aphasia

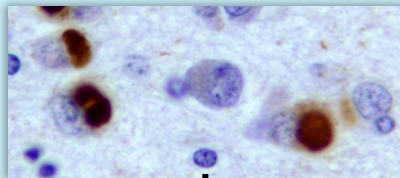
SD
semantic dementia

Ziektebeeld

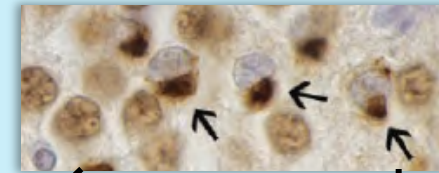


Ziekte eiwit

Tau



TDP-43



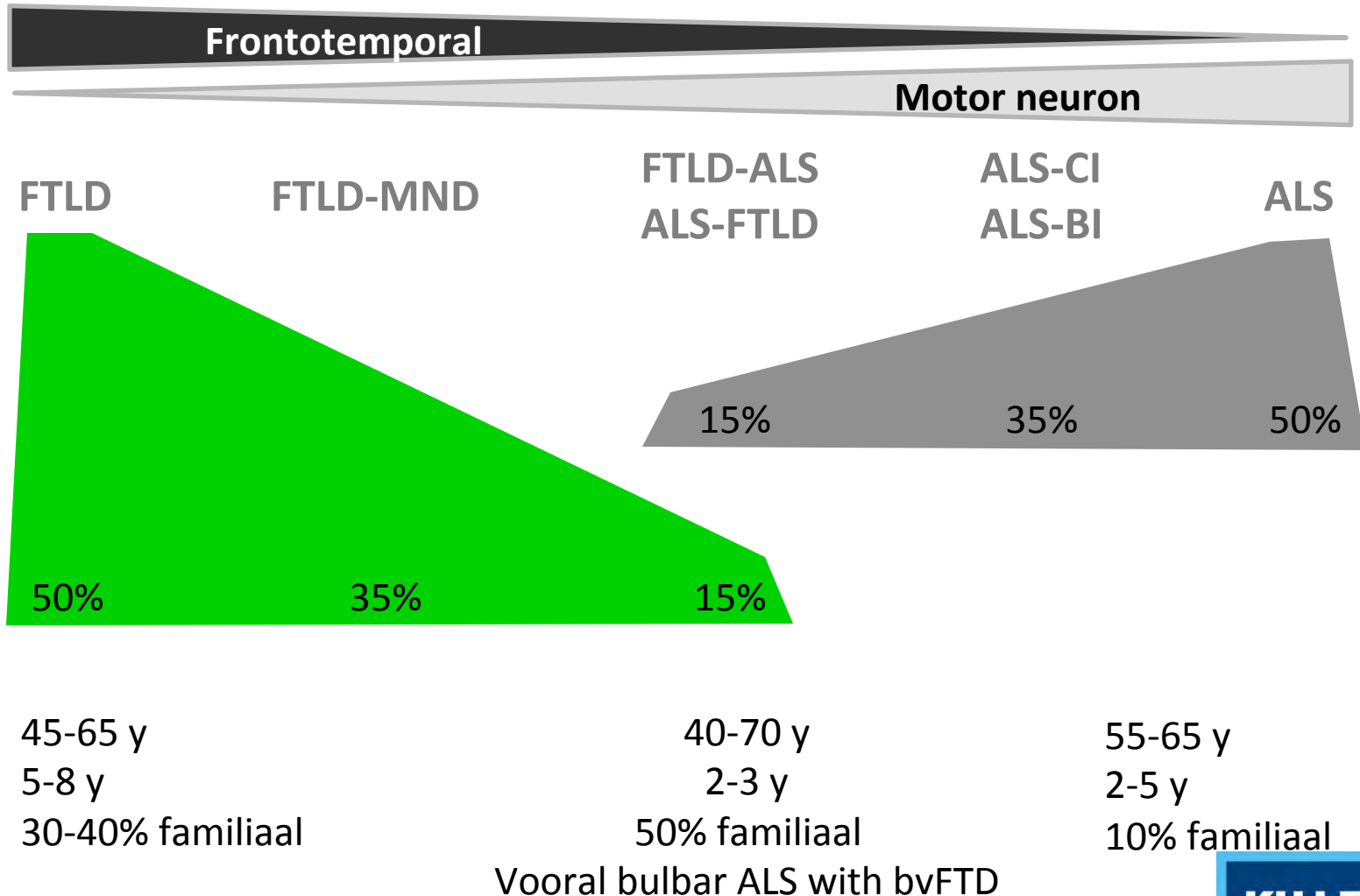
Erfelijke vorm
~ 30- 40%

Tau 5%

GRN 20%

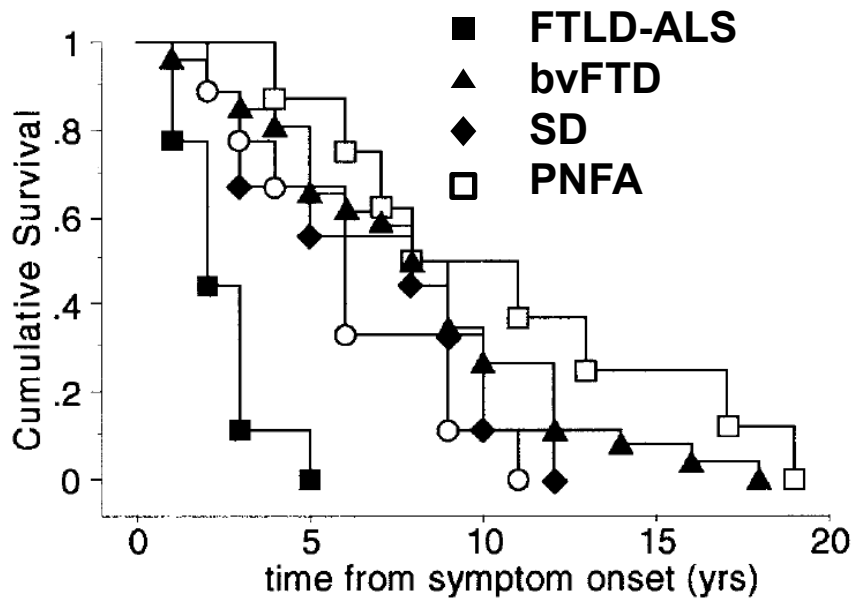
C9orf72 20%

Klinisch spectrum van FTLD-MND



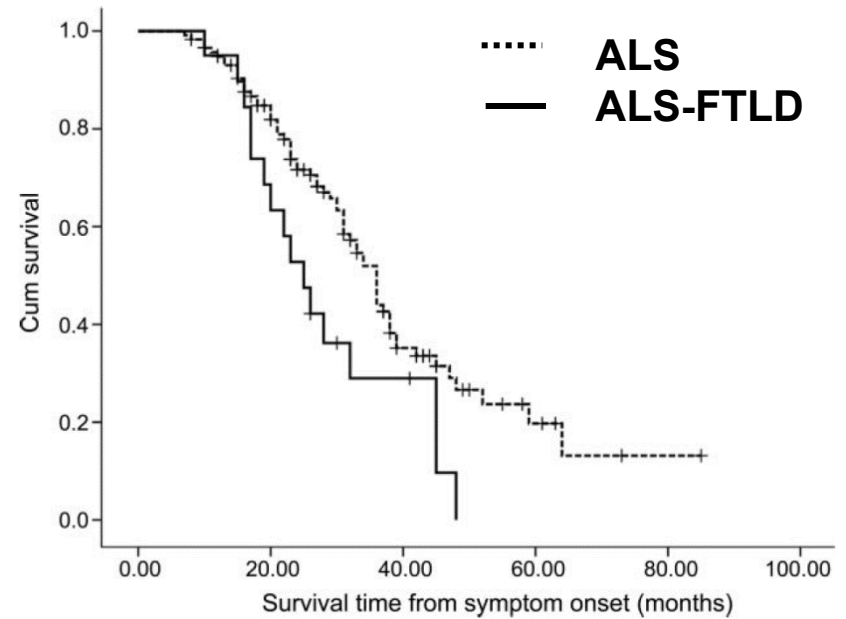
Prognose

FTLD



Hodges et al., *Neurology* 2006

ALS



Elamin et al., *Neurology* 2011

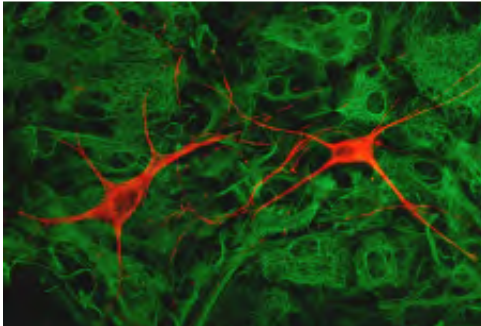
Behandeling

- Momenteel geen afdoende behandeling
- Bij genetische aandoening, geen preventie mogelijk

Soorten ziektemodellen

Translationeel onderzoek

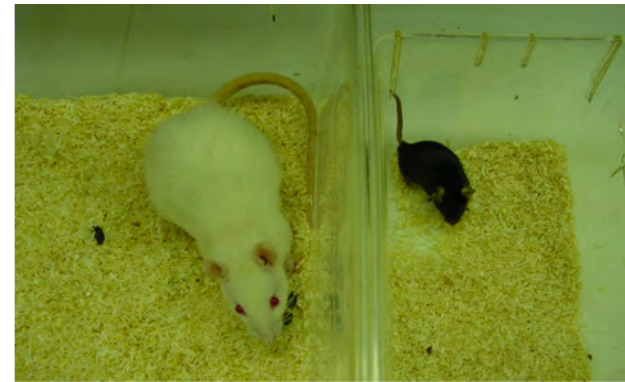
Cellen



Small animal models



Knaagdieren



Patiënt

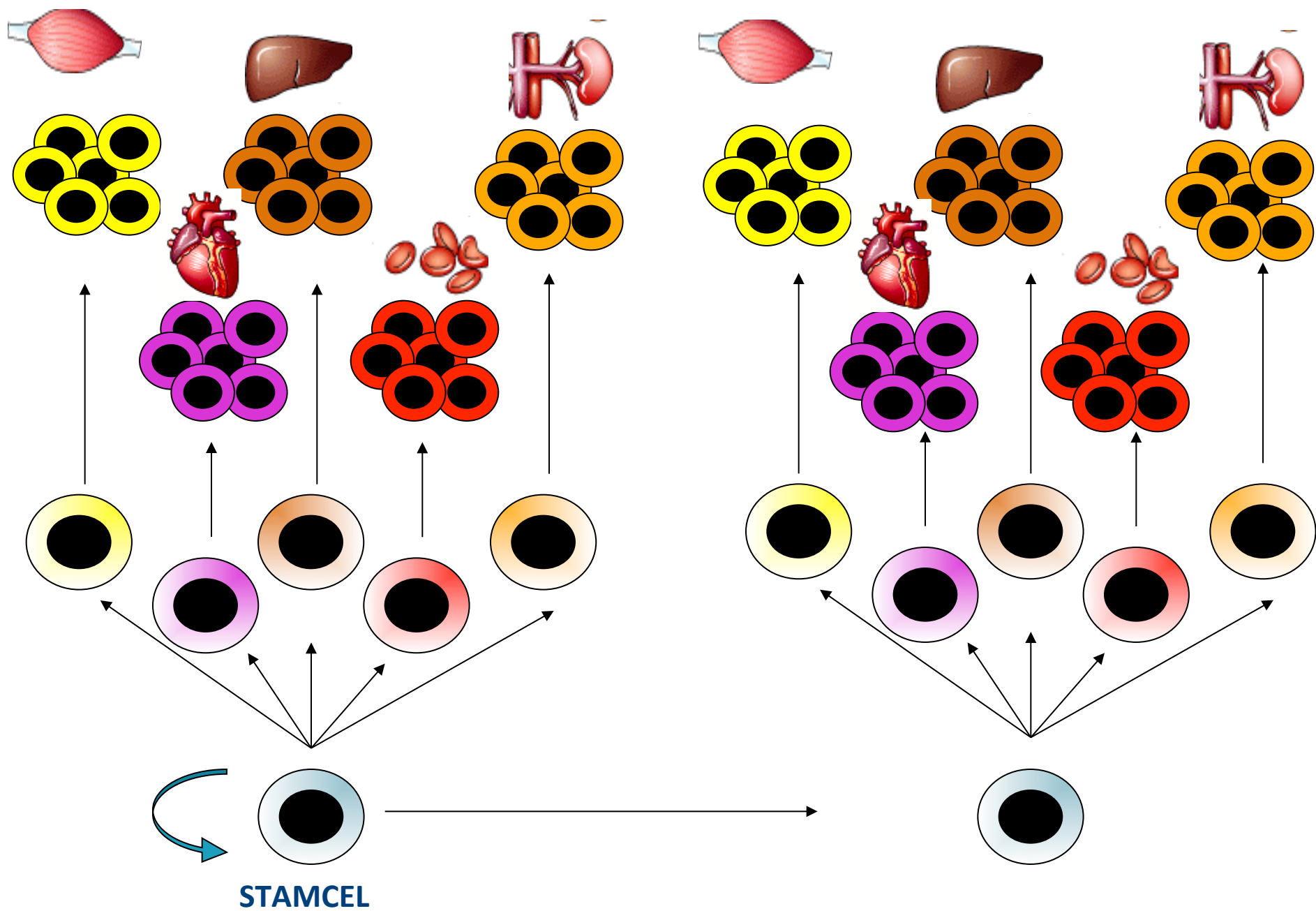
Throughput

Relevance

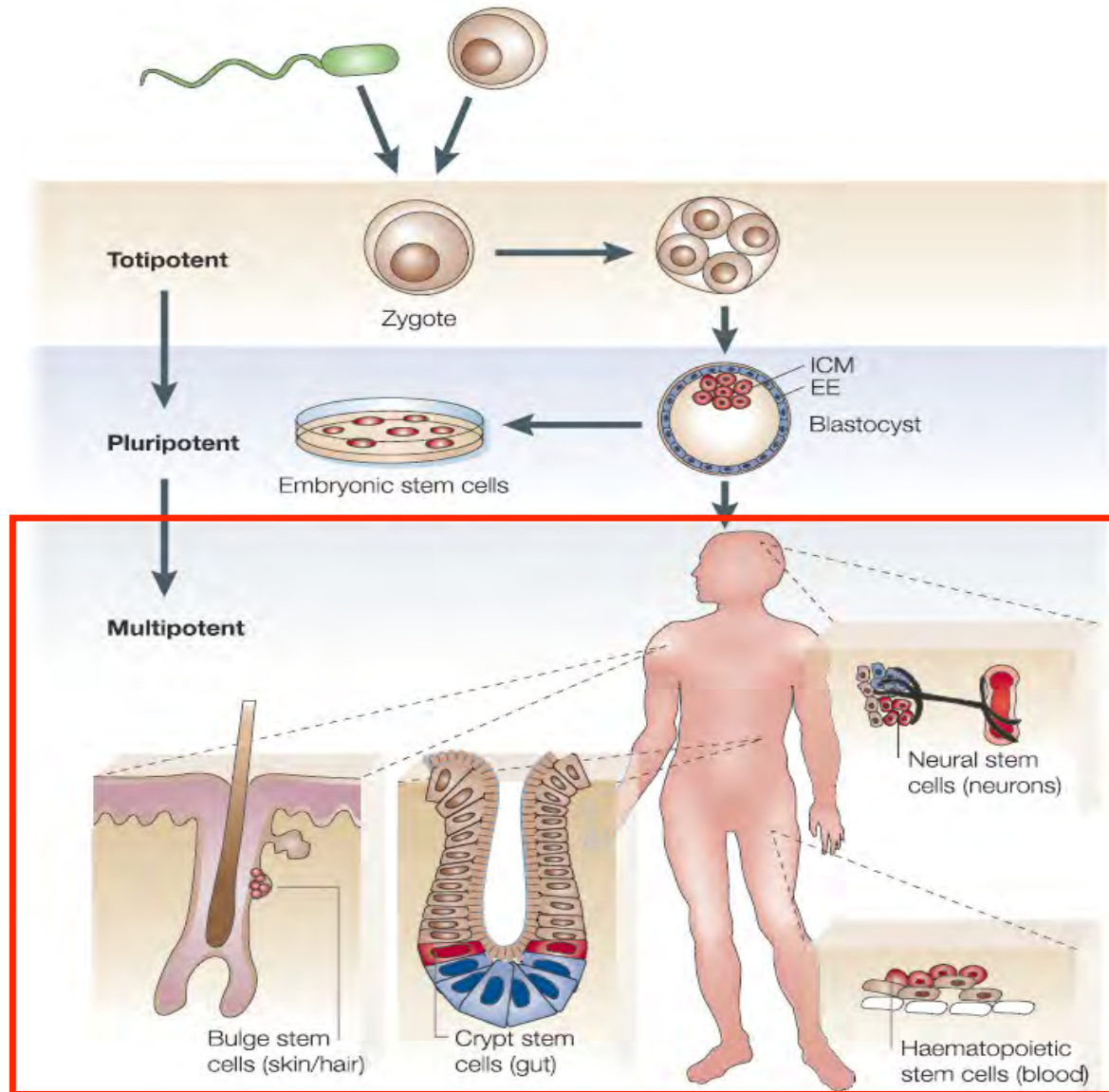
Stamcellen?

1 zaadje





“Volwassen” stamcellen

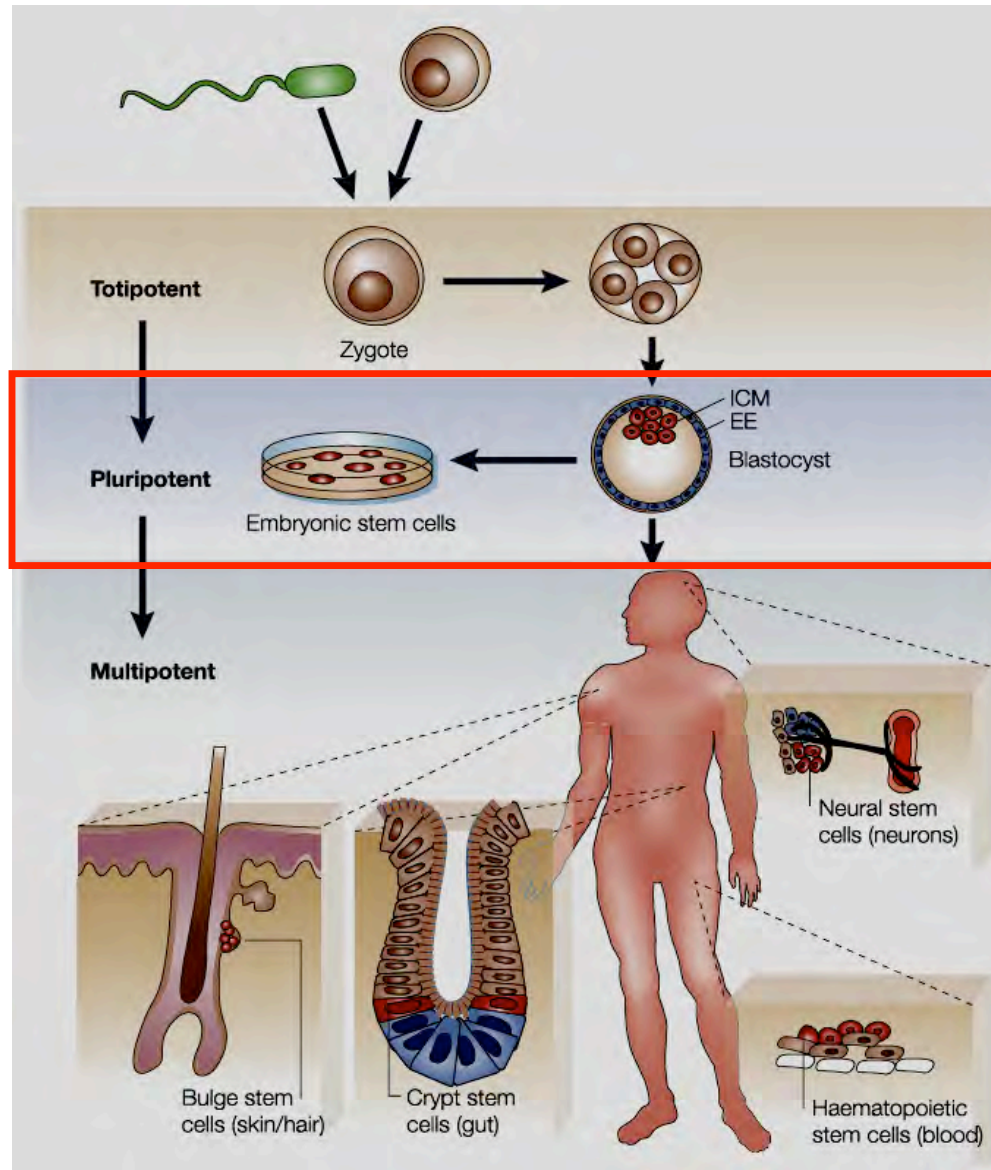


Eckfeldt, Nat Rev |
Mol Cell Biol, 2005

“Volwassen” stamcellen

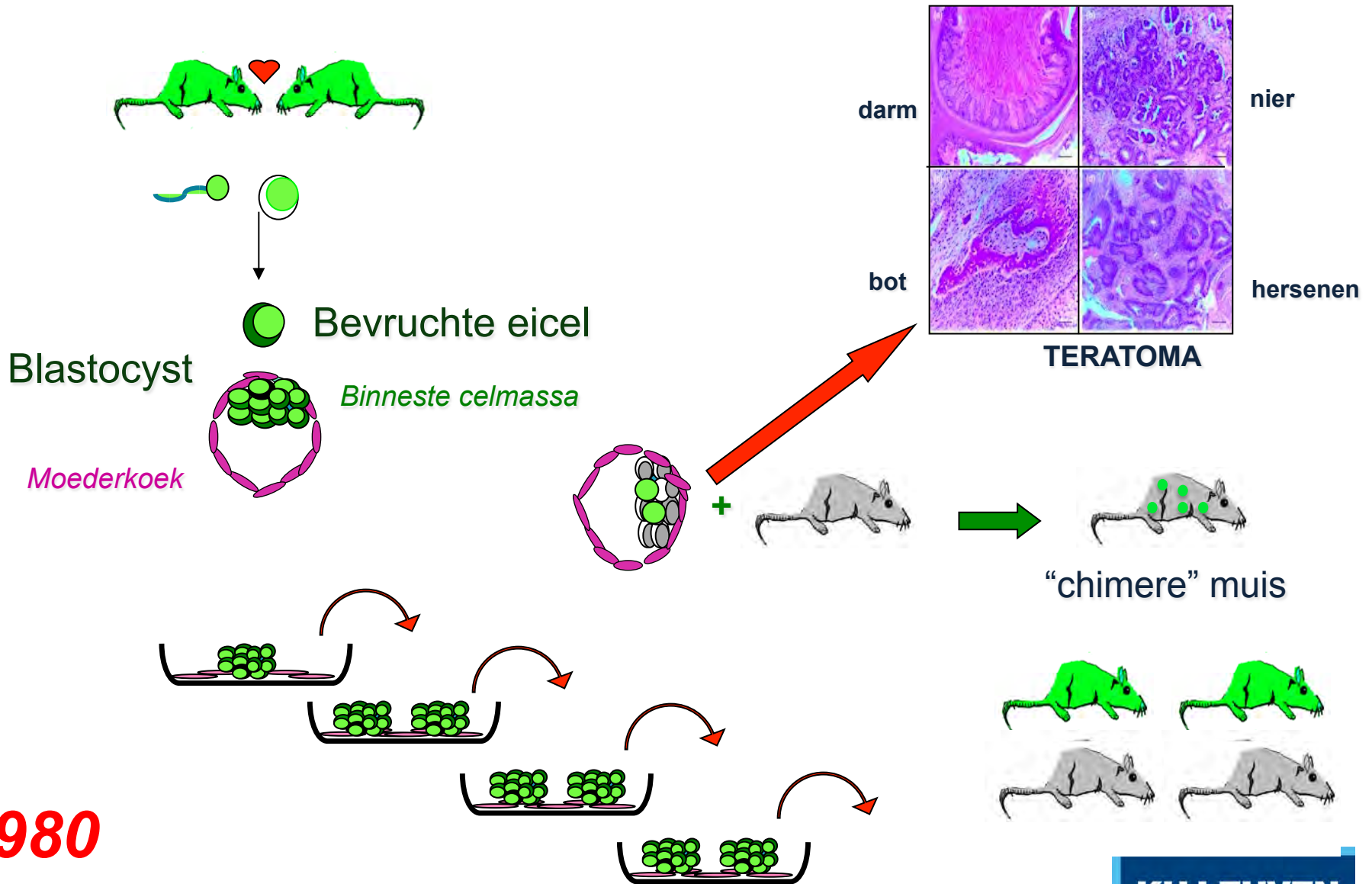
- Wordt oud en kan dus niet ongelimiteerd geëxpandeerd worden
- Differentiëert in meerdere, maar niet alle celtypes,
- Is wel enige stamcel die momenteel wordt gebruikt (bloedstamcel, mesenchymale stamcel, ...)

“Embryonale” stamcellen



Eckfeldt, Nat Rev |
Mol Cell Biol, 2005

“Embryonale” stamcellen



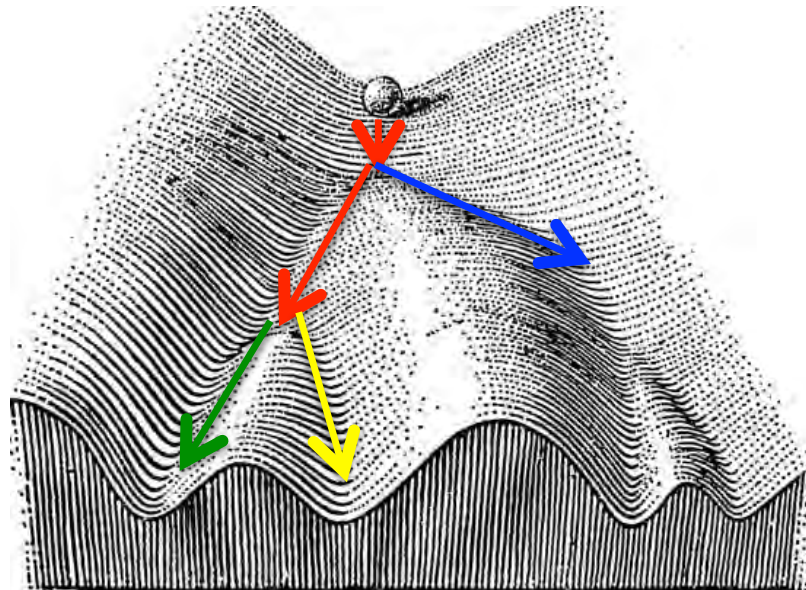
1980

“Embryonale” stamcellen

- Wordt niet oud en differentiëert in alle celtypes
- Kan dus alle cellen genereren van een lichaam
- Maar allogeen, dus mogelijk afstoting
- Niet goed geweten hoe mature cellen te maken
- Ethische vragen

Ontwikkeling volgens Sir Waddington

Ontwikkeling gebeurt in opeenvolgende
irreversiebele differentiatie stappen

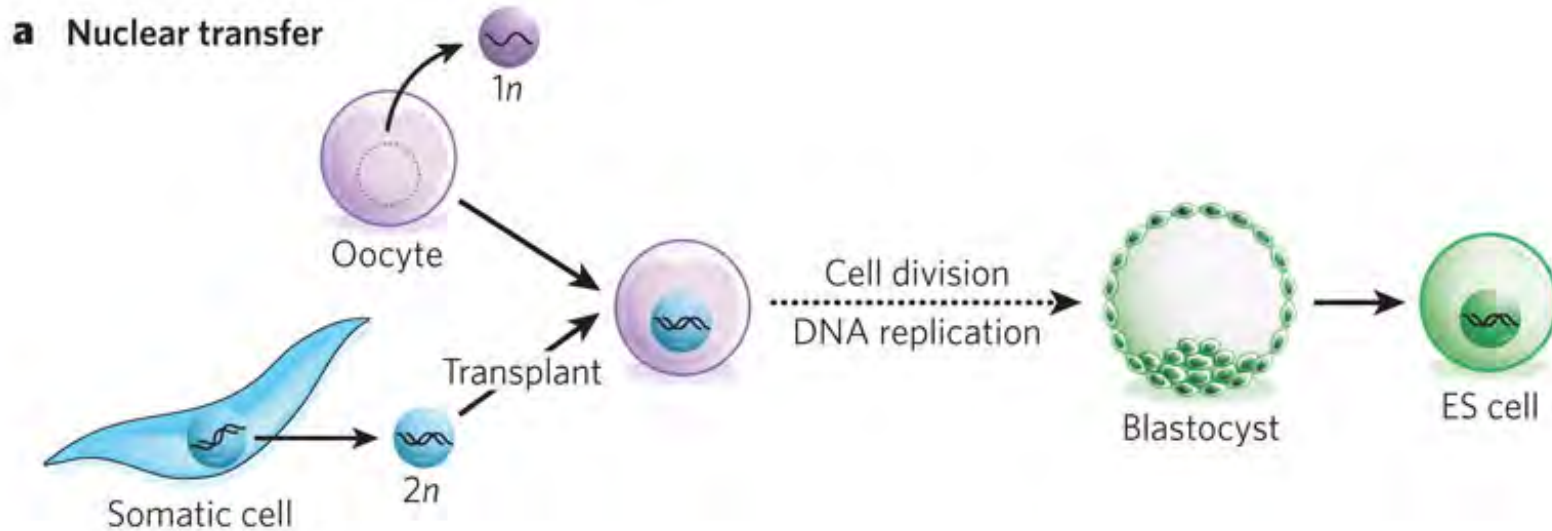


Terminaal
gedifferentieerde cel

Waddington (1957)

1957

Nochtans?



1957



Gurdon *et al.* (Nature, 1957)

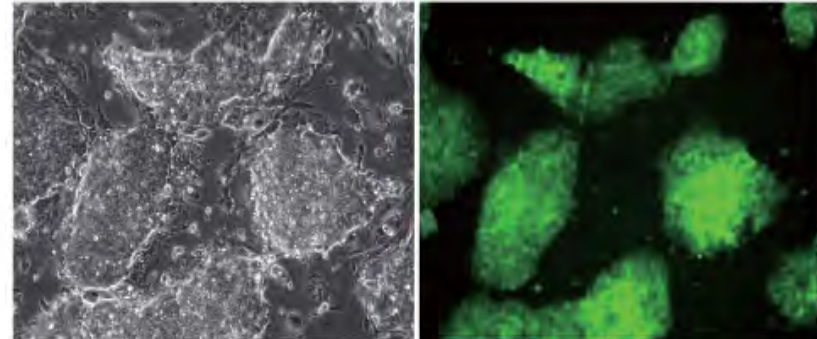
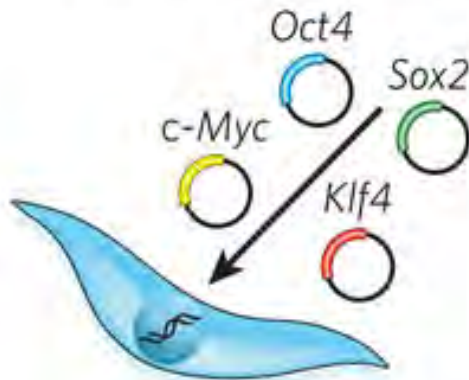


Wilmut *et al.* (Nature, 1997)

1997

Nochtans?

c Transcription-factor transduction



Cell division
DNA replica



2006-2007

Takahashi & Yamanaka (Cell 2006)
Takahashi *et al.* (Cell 2007)
Yu *et al.* (Nature 2007)



AFP/Getty Images

Gurdon, Yamanaka

The Nobel Prize in Physiology or Medicine

Affiliations: John B. Gurdon, born in 1933, is at the Gurdon Institute, part of Cambridge University. Shinya Yamanaka, born in 1962, is a professor at Kyoto University and is affiliated with the Gladstone Institutes in San Francisco.

In Their Research: Mr. Gurdon discovered in 1962 that the specialization of cells is reversible. More than 40 years later, Mr. Yamanaka discovered how intact mature cells in mice could be reprogrammed to become immature stem cells.

In the Real World: Without this discovery, known as cellular reprogramming, Dolly the sheep and later cloning experiments would not have been possible. It also allows scientists to create human embryonic stem cells without destroying human embryos, sidestepping an approach long been fraught with ethical controversies.

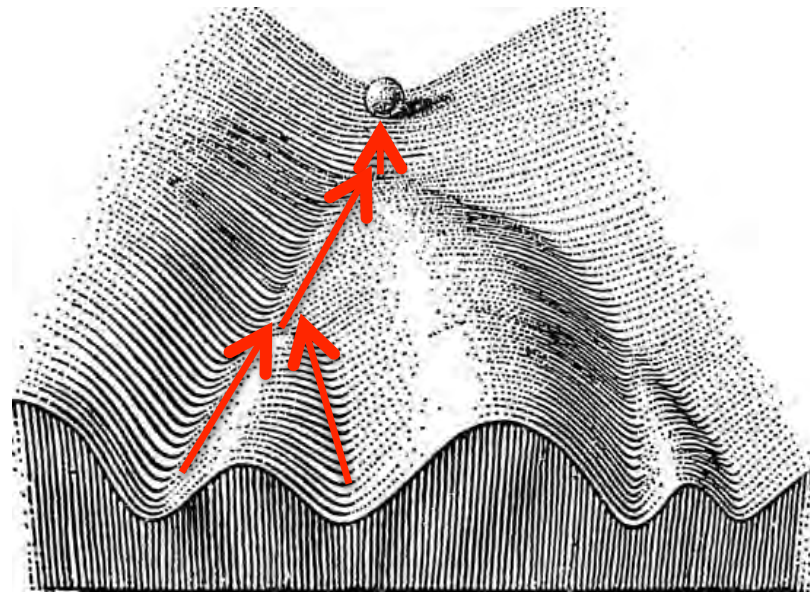
“ *My goal, all my life, is to bring this stem cell technology to the bedside, to patients, to clinics.* ”

— Shinya Yamanaka

2012

Wetenschappelijke dogmas blijven niet eeuwig bestaan

Ontwikkeling is omkeerbaar!



1957 → 2007

Waddington (1957)

Kan pluripotentie worden gecrëeerd?

Is nu mogelijk om pluripotente cellen te “maken” uit mature cellen die heel veel gelijkenis hebben met embryonale stamcellen

Geen destructie van restembryos

Opent mogelijkheid om designer stamcellen te maken voor

Tissue engineering

Gebruik in farmaceutische industrie

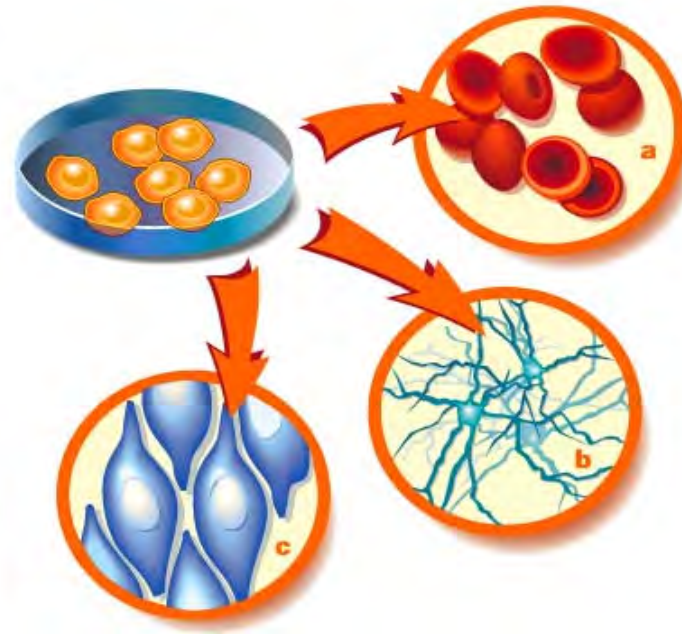
Ziektemodellen

Transplantatie

...



Toepassingen van stamcellen in het gevecht tegen dementie



- Inzicht in ontwikkeling
- Drug discovery
- Drug toxiciteit testen
- Bestuderen van ziektes

- Celtherapy???
- Tissue engineering

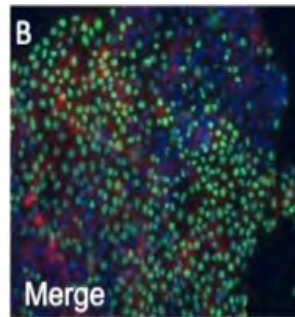
Onderzoek naar ziektemechanismen & behandelingen

- Ziektemechanismen bestuderen in hiPSCs
- hiPSCs als screeningstool naar nieuwe behandelingen

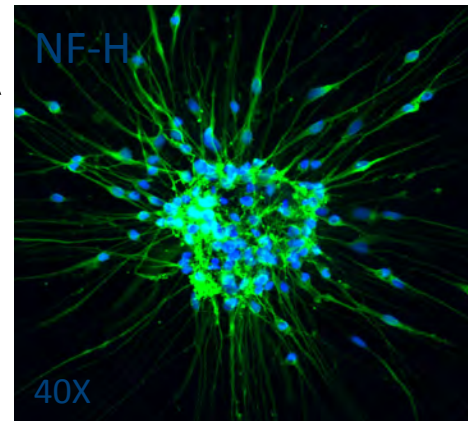
Stamcellen als ziektemodel voor frontotemporale dementie



Huidcel + 4 stukjes genetisch materiaal

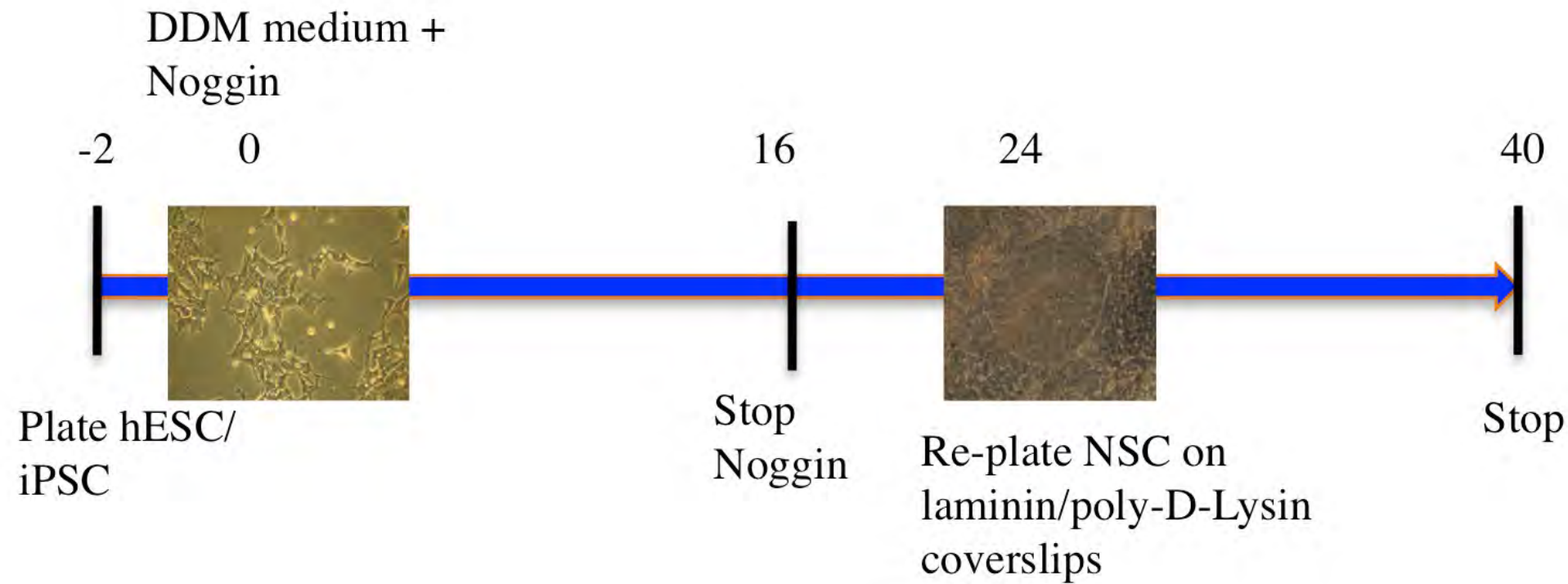


iPS cellen (equivalent aan embryonale stamcel)

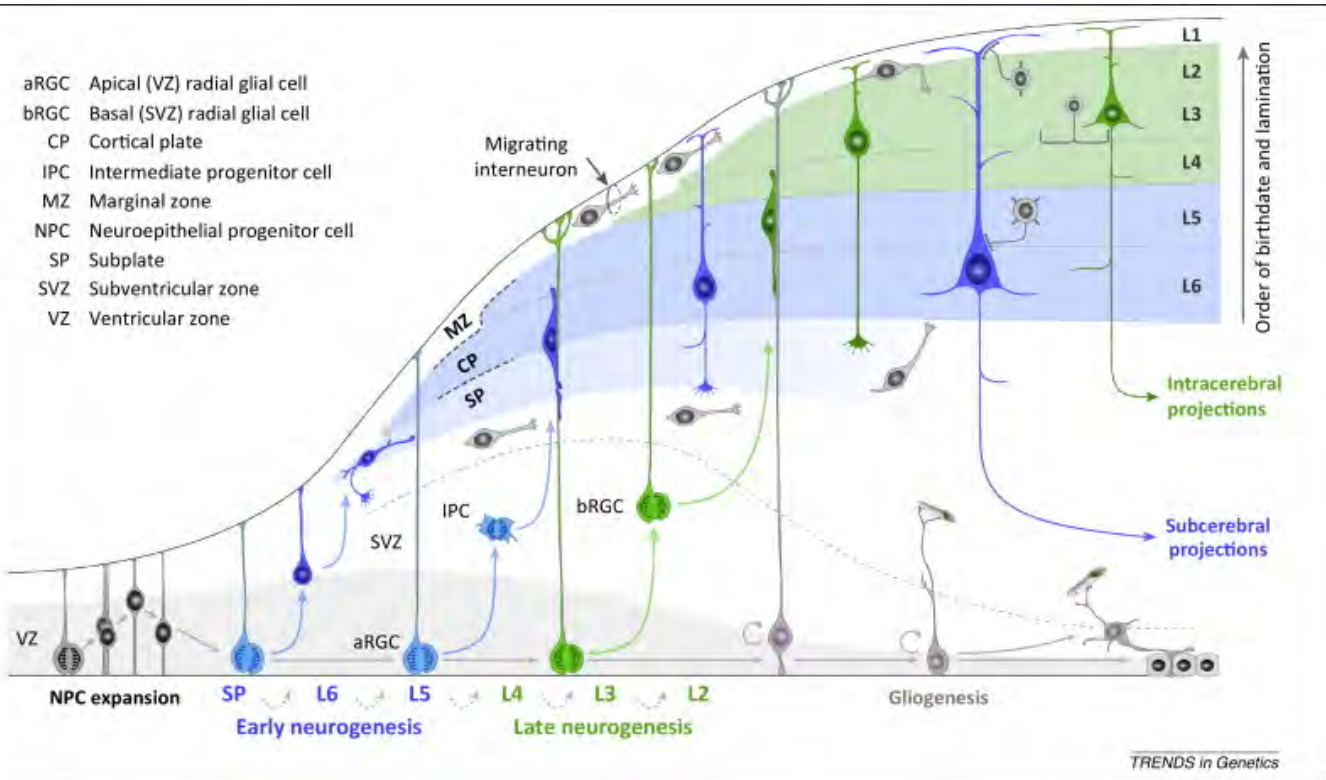


Humane neuronen
met FTD defect

Hersenschors neuronen



Corticogenesis in a dish



Layers	Markers
Cajal-Retzius neurons	Reelin, calretinin, p73, TBR1
Upper layers	SATB2, CUX1
Deep layers	CTIP2, SOX5, OTX, ER81, TBR1, TLE4, FOXP2
Subplate	TBR1, calretinin, reelin

iPSC programma voor FTD

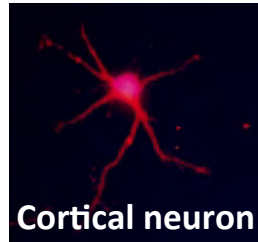
- Generatie van iPSCs
 - Cellijnen van meest voorkomende erfelijke vormen
 - GRN
 - C9orf72
 - TDP43
 - Cellijnen van sporadische FTD
 - Bvb. van SD (met TDP-43 pathologie)
- Differentiatie naar hersenschors zenuwcellen
- Zoeken naar vroege afwijkingen
- Correctie van mutatie
- Injectie in in muizenhersenen
- Testen nieuwe medicaties

GRN: progranuline

Heterozygous loss of function mutations in GRN cause FTLD



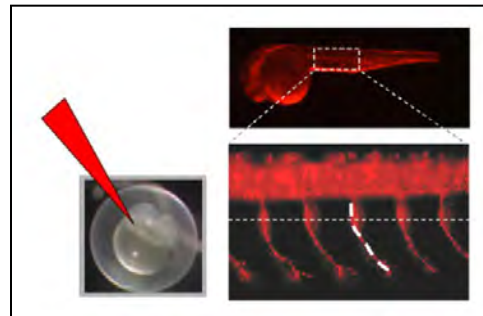
GRN is neurotrophic



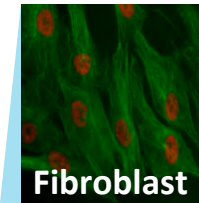
Cortical neuron



Motor neuron



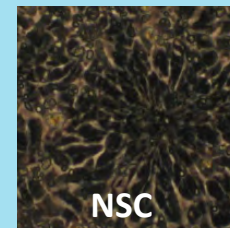
Compounds can restore GRN expression in iPSC-derived neurons



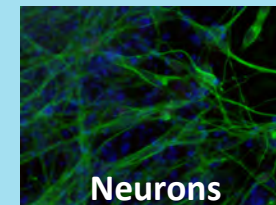
Fibroblast



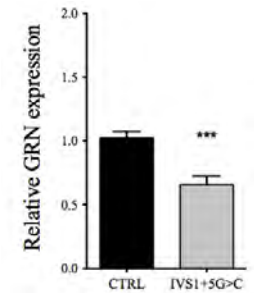
iPSC



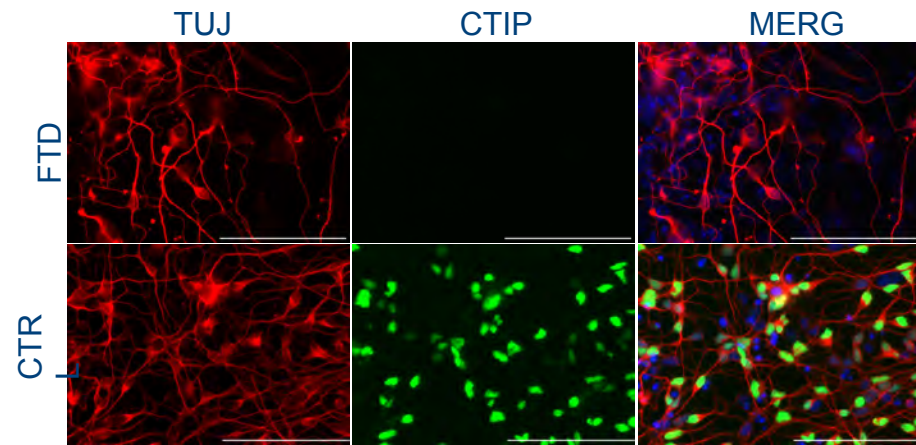
NSC



Neurons

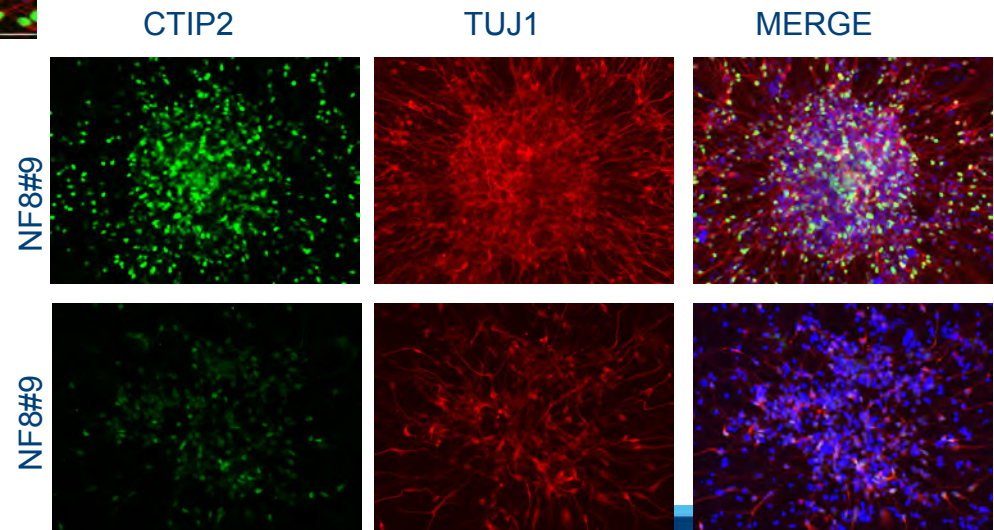


Stamcellen als ziektemodel voor frontotemporale dementie



Corrigeer genetisch defect

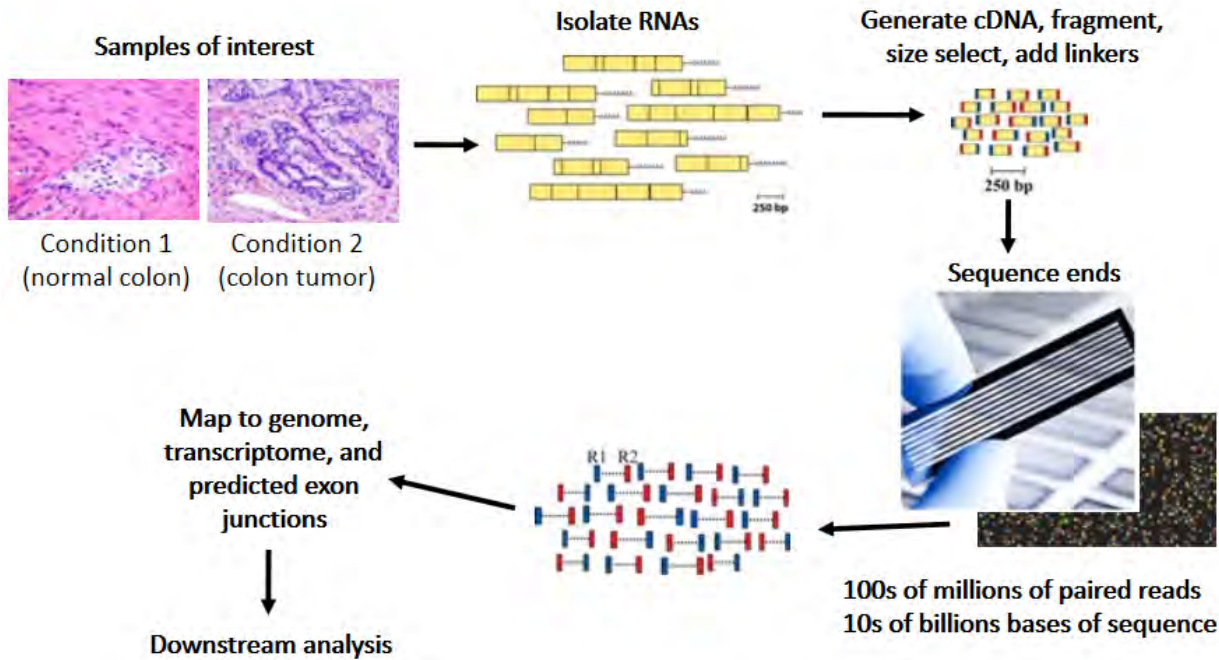
Test mogelijke nieuwe medicaties



Raitano et al, 2015

Transcriptome analyse

RNA sequencing

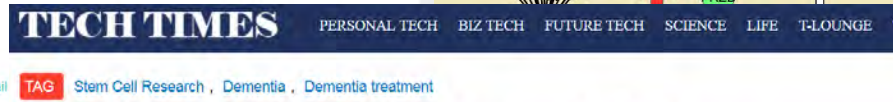


	log ₂ -ratio < -1	log ₂ -ratio > 1
d40 FTD3#6 vs d40 H9-hESC	1,076	1,223
d40 FTD3#6-PGRN vs d40 FTD3#6	791	413
d40 FTD3#6-PGRN vs d40 H9-hESC	63	59

d40 FTD3#6
VS
d40 H9-hESC

d40 FTD3#6-PGRN
VS
d40 FTD3#6

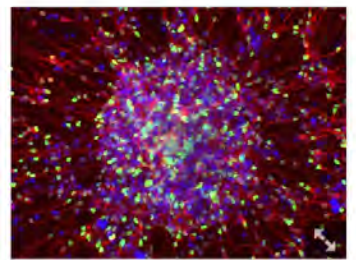
d40 FTD3#6-PGRN
VS
d40 H9-hESC



Using Stem Cells to Learn How to Help Treat Dementia

By Jim Algar, Tech Times | January 3, 4:07 PM

Like Follow Share(31) Tweet(?)



Researchers turn skin cells from dementia patients into stem cells in an effort to develop understanding of the condition.

the guardian

UK world sport football opinion culture business lifestyle fashion environment tech travel

home > UK > society law scotland wales northern ireland education media

Dementia

Stem cell study leads to potential new dementia treatment

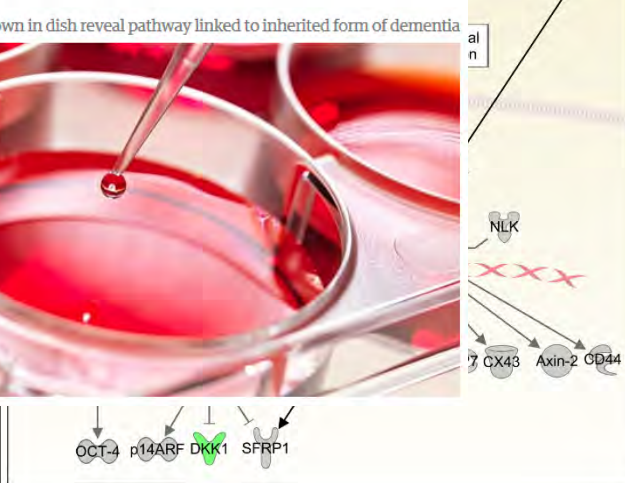
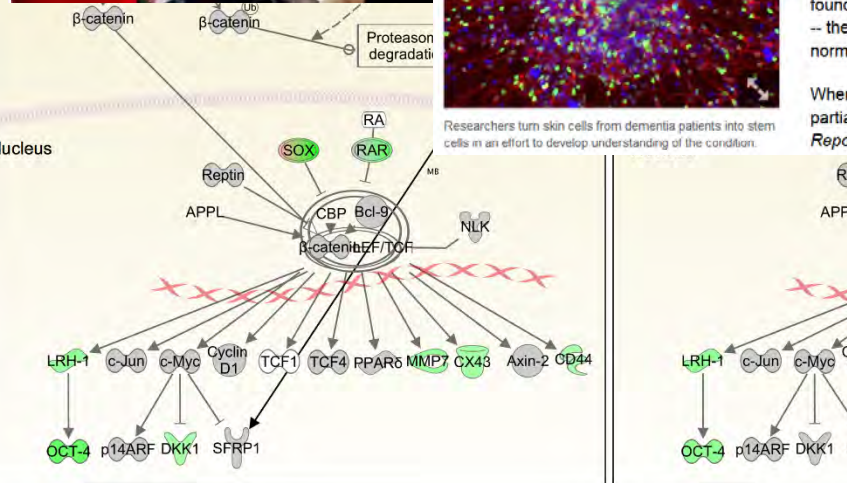
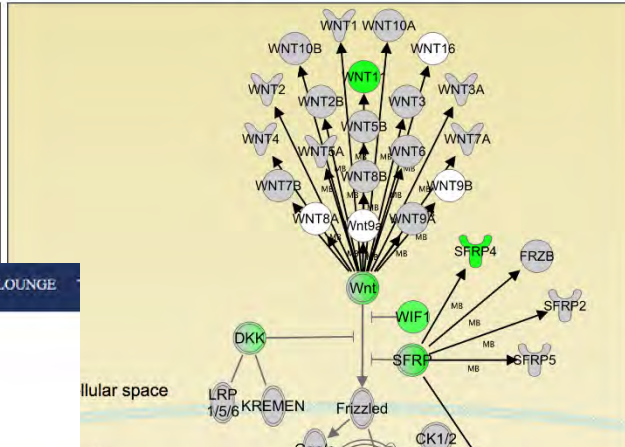
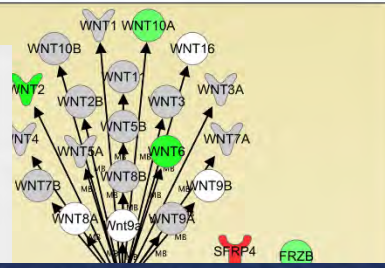
Defective cells grown in dish reveal pathway linked to inherited form of dementia

Press Association

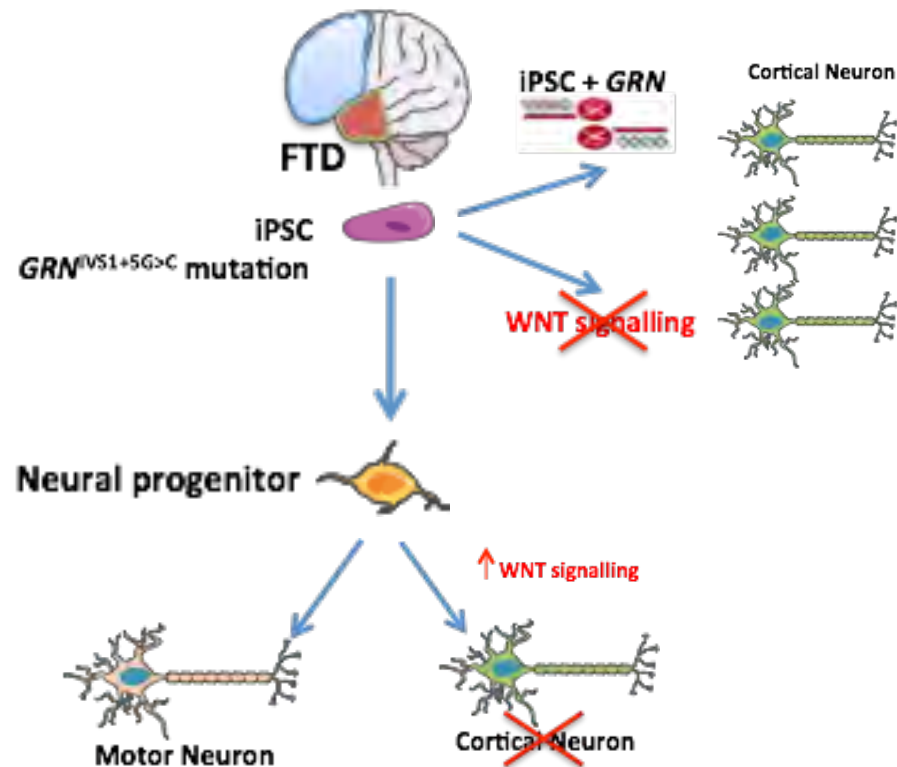
Wednesday 31 December 2014 18.13 GMT

888 11

Save for later

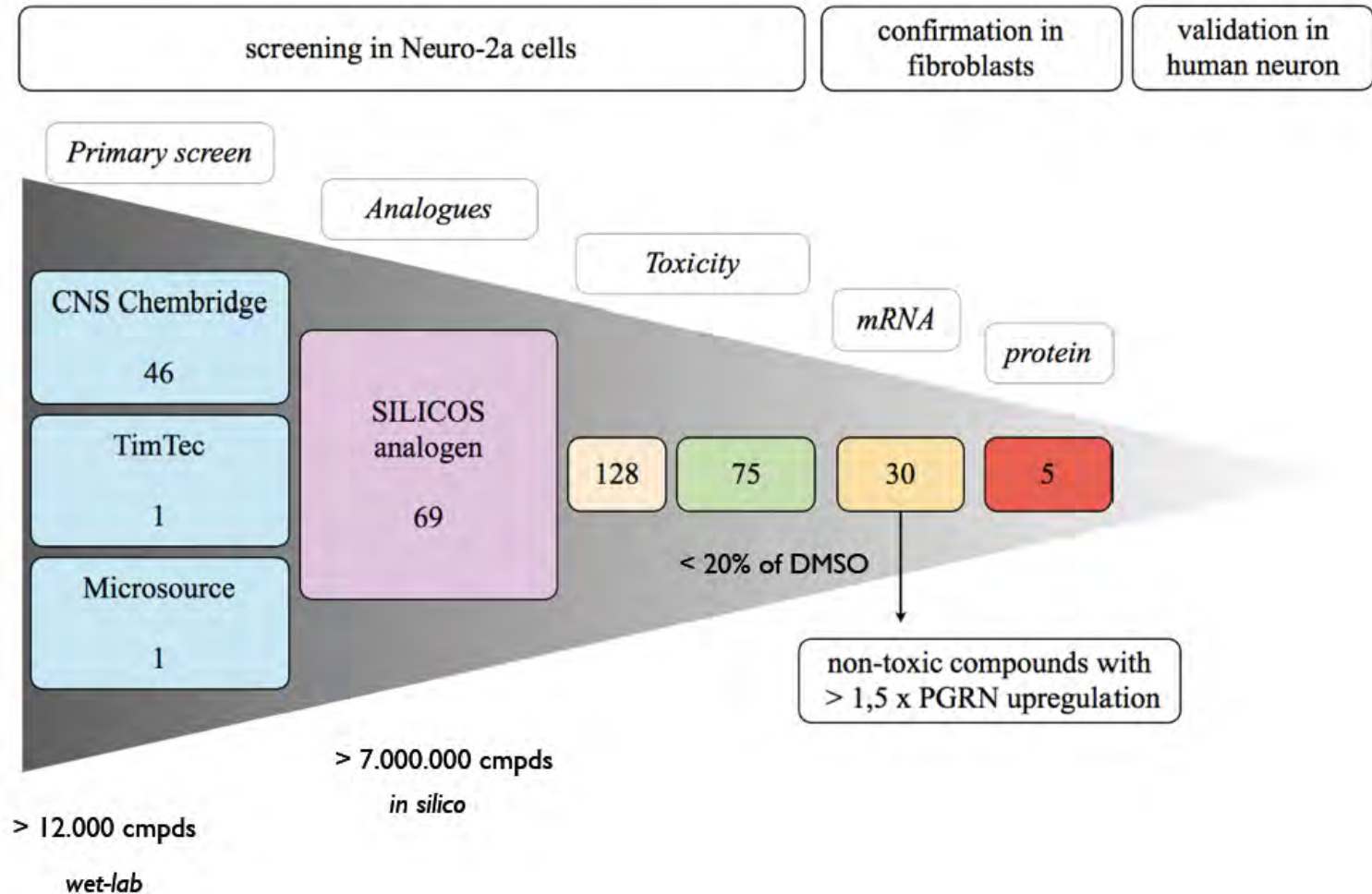


Stamcellen als ziektemodel voor frontotemporale dementie



- iPSC-cellen van FTD patiënten met een mutatie in het progranuline gen differentiëren moeilijk naar corticale neuronen
- Differentiatie naar motor neuronen lijkt normaal
- Correctie van het genetisch defect corrigeert differentiatie naar corticale neuronen
- FTD neuronen vertonen een abnormale activatie van de WNT signalering pathway
- Inhibitie van WNT corrigeert differentiatie naar corticale neuronen
- Is WNT mogelijk een nieuwe drug target voor FTD?

Zoektocht naar medicijn dat tekort GRN verhelpt



Conclusie

- hiPSCs nieuwe beloftevolle methode om nieuwe inzichten in de ziektemechanismen van FTD te verwerven
- hiPSCs zijn waardevol model in de ontwikkeling van nieuwe behandelingen

SCIL

- Susanna Raitano (GRN)
- Joke Terry (GRN)
- Christel Claes (TREM2)
- Samie Patel (DMD)
- Juan Antonio Garcia Leon (ALS)
- Madhavasai Gajjar (WNT)
- Kristel Eggermont (AD)

Experimental Neurology, VRC

- Laura Fumagalli (C9orf72)
- Wenting Guo (FUS)
- Raheem Fazal (TDP43)
- Philip Van Damme
- Ludo Van Den Bosch
- Rik Vandenberghe