

# DE TRANSMITTER

April 2001



**PERIODIEK VAN DE VERENIGING  
VOOR EXPERIMENTELE EN  
KLINISCHE NEUROWETENSCHAPPEN**

**Met onder meer:**

**De nieuwe EKN-website:**

**[www.EKN.org](http://www.EKN.org)**

**Verslag van de EKN-innovatieprijs**

**Aankondiging volgende EKN-activiteiten**



**Samenstelling van het bestuur van de  
Vereniging voor Experimentele en Klinische Neurowetenschappen**

Prof dr PP De Deyn  
Mevr dr AS Lesage  
Drs. AB Ederveen  
Mevr dr F Radhakishun  
Dr RTA D'Hooge

voorzitter  
ondervoorzitter en penningmeester België  
secretaris  
penningmeester Nederland  
redacteur Transmitter

**Ledenadministratie**

EKN-secretariaat  
p.a. AZM-Neurologie  
Lindendreef 1  
2020 Antwerpen, België  
azm.secretariaatneuro@ocmw.antwerpen.be  
www.ekn.org

**e-mail  
website**

**Adres voorzitter**

Laboratorium Neurochemie en Gedrag  
Born-Bungestichting  
Universitaire Instelling Antwerpen (UIA)  
Universiteitsplein 1, B-2610 Wilrijk, België  
tel. +32 (0)3 820 2620, fax +32 (0)3 820 2618  
e-mail: ppdedeyn@uia.ua.ac.be

**Bankrekening Nederland**

Rabobank te Nieuwegein  
15.39.16.516  
15.39.62.755 (symposia)  
t.n.v. EKN

**Girorekening Nederland**

3996279 t.n.v. Vereniging Exp & Klin  
Neurowetenschappen

**Bankrekening België**

KBC Bank te Leuven  
nr 4310319481-30,  
t.n.v. Vereniging Exp & Klin  
Neurowetenschappen

## **Inhoud**

<b>Van de redactie.....</b>	
<b><i>In Memoriam</i> Loes Schrama.....</b>	
<b>Ledendag, 8 december 2000.....</b>	
<b>Nieuws van de EKN-Innovatieprijs 2000.....</b>	
<b>Nieuws van de EKN-posterprijzen.....</b>	
<b>Oproep voor de EKN-reisbeurzen.....</b>	
<b>Volgende EKN-activiteiten.....</b>	
<b>Nieuwe leden.....</b>	
<b>Aanmeldingsformulier.....</b>	

## Van de redactie

In deze Transmitter staan we stil bij het overlijden van onze collega en EKN-bestuurslid Loes Schrama. Zoals iedereen die haar gekend heeft weet, had Loes een innemende persoonlijkheid en een aangename eigen stijl. Professioneel was zij een internationaal bekend en gewaardeerd neurowetenschapper en enthousiast lesgever. De diepe indruk, die Loes' overlijden maakte, wordt mooi verwoord in een *In Memoriam* van Willem Hendrik Gispen.

Als nieuwe Secretaris van de EKN verwelkomen we Anton B. Ederveen van de Nederlandse Hersenstichting. Na het overlijden van Loes Schrama hadden we ons geen serenere en bekwaamere voorzetting van de functie van Secretaris kunnen voorstellen en we waren dan ook zeer verheugd toen we Ton bereid vonden in te gaan op de uitnodiging terug toe te treden tot het EKN-bestuur. Ton, eigenlijk terug van weg geweest, is nu onze *éminence grise*, maar bovendien betekent de aanvaarding van Ton een eerste stap in de uitbreiding van het bestuur. Van deze, op handen zijnde bestuursuitbreiding kunnen we nu reeds verklappen dat we enkele vooraanstaande neurowetenschappers en veelbelovende jongere krachten konden strikken voor een EKN-bestuursfunctie. We kijken ernaar uit het voltallige nieuwe bestuur in de volgende Transmitter aan onze leden voor te stellen.

Eind vorig jaar mochten we een groot deel van onze leden begroeten op de EKN-ledendag. In deze Transmitter vindt u een verslag van deze ledendag en uitgebreide aandacht voor de uitreiking van de EKN-innovatieprijs tijdens deze gelegenheid. Uiteraard hebben we ook weer verschillende nieuwe EKN-activiteiten te verwachten. En vergeet ook de nieuwe website [www.ekn.org](http://www.ekn.org) niet te bezoeken!

Rudi D'Hooge

Laboratorium Neurochemie en Gedrag  
Born-Bungestichting  
Universitaire Instelling Antwerpen (UIA)  
Universiteitsplein 1, B-2610 Wilrijk, België  
tel. +32 (0)3 820 2643, fax +32 (0)3 820 2618  
e-mail: [rdhooge@uia.ua.ac.be](mailto:rdhooge@uia.ua.ac.be)

## **In Memoriam Loes Schrama (1955-2001)**

Op 24 januari j.l. overleed op 45-jarige leeftijd Prof. Dr. Loes Schrama, werkzaam bij het Rudolf Magnus Instituut en sedert vele jaren EKN-bestuurslid. Loes stond bekend als gedreven wetenschapper en uitstekend docent. Loes was ook een stuwende kracht in het EKN-bestuur. Wij zullen haar erg missen. Namens haar collega's van het Rudolf Magnus Instituut volgt een *In Memoriam* door W.H. Gispen.

Loes is dood. In een afgrijselijk tempo is Loes voor onze ogen afgebroken. Er was geen houden meer aan en houden van bleek niet genoeg. Je bent opstandig en wanhopig en op de vraag "waarom" krijg je geen antwoord.

Ik ken Loes vanaf de cursus Farmacologie voor B5\* biologen in 1975 en een bijvak moleculaire neurobiologie dat ze bij Jelle Jolles en mij bij het vroegere IMB in Trans III deed. Door haar inzet en inzicht viel ze op en werd dan ook door Peter Schotman gevraagd een NWO promotie onderzoek naar de regulatie van eiwitsynthese in de hersenen te doen. Na haar promotie in 1984 kwam zij in dienst van de Fysiologische Chemie en bleef vanaf dat moment in het samenwerkingsproject tussen Chemie en Farmacologie werken. Voor haar onderzoek over de betekenis van het groei geassocieerde eiwit B-50 kreeg zij in 1996 de onderzoeksprijs van het Rudolf Magnus Instituut. In 1998 werd zij bevorderd tot senior onderzoeker/docent en per 1999 kwam zij voorgoed te werken bij de afdeling Medische Farmacologie.

Loes heeft veel betekend voor de neurowetenschappen in Nederland door haar werk in de Nederlands-Belgische Vereniging voor Experimentele en Klinische Neurowetenschappen, voor het Nationale Epilepsie Fonds en door haar betrokkenheid bij vele nationale en internationale Summer Schools. Omdat wetenschap ook een vak van vrienden is, had Loes een uitgebreid internationaal netwerk. Van over de hele wereld bereiken ons nu blijken van medeleven en zijn vandaag zelfs vrienden uit Italië, Engeland en België aanwezig om Loes een laatste eer te bewijzen.

Als docente was Loes zeer geliefd. Haar gastcolleges aan de State University of New York te Binghamton waren een begrip. Maar ook in het UMC Utrecht schreef Loes geschiedenis toen een groep van eerstejaars studenten, na door Loes in het nieuwe curriculum begeleid te zijn, met spandoeken op de collegebanken stond om de kwaliteit van Loes als docente te onderstrepen. En zo is er zo veel en het is er niet meer... In het laatste gesprek dat ik met haar had zei ze me hoe dankbaar ze was voor alle steun die Annie en zij van het lab in deze slechte, zwarte dagen mochten ondervinden. Ik zei: Loes als je eens wist hoe we van je houden. En dat geldt voor velen in het UMC. De Farmacologie, de Fysiologische Chemie, de Anatomie, de Neurologie en de Verloskunde. Afdelingen waar mensen werken waarvoor de wereld vandaag een stuk grijzer is geworden. Want onze krachtige, lieve, bindende factor is er niet meer bij. Hoe wij met elkaar het gat moeten vullen in vriendschap, wetenschap en onderwijs van het RMI is mij nog niet duidelijk. De klap is hard aangekomen.

Van Loes kun je werkelijk zeggen: zij zocht zich zelve niet, maar daarom zoeken wij nu juist haar. Toen ik het verdriet op het lab de afgelopen weken overzag, dacht ik aan de woorden:

“Terwijl gij elke dag te sterven staat, niet met mij samen, ben ik niet, ben ik niet dan in uw aarde.

In mij vergaat uw leven wentelend, gij keert niet meer terug, van u herstel ik niet.”

(H. Claus)

In die wetenschap moeten wij afscheid nemen. Loes komt nooit meer terug. En dat is zo moeilijk...

“toen zij verscheen  
scheurde de hemel in een wilde glans  
en één uur lang  
is het hier brandend licht en warm geweest.”

(H. Marsman)

Lieve Annie en familie wij rouwen met jullie mee, woorden van troost rijgen zich tot zinnen aaneen, zonder ons te helpen. Het verdriet moet worden uitgehuld, maar Loes zal in ons hoofd en in ons hart voort leven in een ademloos bestaan van de herinnering.

“Nu gij bij mij ontbreekt  
Met stem en hand en ogen,  
En al het andere ongelogen,  
Hoor hoe dit zingen smeekt  
Te worden naar u neergebogen,

Om deel te hebben, als voorheen,  
Aan uw bestaan, het ademloze  
Uit de verrukkingen van eens.”

(G. Achterberg)

En zo eindig ik dan, zoals ik in 1984 bij haar promotie de reisopdracht van Tolkien verwoordde: “Vaarwel, voor het ogenblik, Loes. Pas goed op jezelf. Je bent oud genoeg en misschien ook wijs genoeg.” “Oppassen, het kan mij niet schelen. Maak je om mij geen zorgen.”

En met zachte stem, als in zichzelf, zong zij in het donker:

“De weg gaat verder eindeloos  
Vanaf de deur waar hij begon  
Ik moet hem volgen, rusteloos  
Tot ver achter de horizon

Met rappe voeten tot hij aan  
Een grotere weg raakt in 't verschiet  
Kruispunt van komen en van gaan  
En waarheen dan? Ik weet het niet!”

(R. Tolkien)

Dag Lieve Loes.

**W.H. Gispen**  
**Nieuwegein, 29 januari 2001**

## Ledendag, 8 december 2000



Op 8 december 2000 vond de Algemene EKN-Ledendag plaats bij Janssen Pharmaceutica te Beerse, België. Een groot deel van de leden maakte de reis naar Beerse om de Ledendag bij te wonen. Een vol programma en 18 mededelingen door internationaal vermaarde sprekers zorgden voor een gevulde dag. De **Vereniging voor Experimentele en Klinische Neurowetenschappen**, voorheen de Vereniging voor Experimentele en Klinische Neurochemie, voorheen de Werkgroep Neurochemie, vierde haar 30-jarig bestaan. Een vereniging voor Nederlandse en Belgische neurowetenschappers, waar het gebruik van eenzelfde taal soms, maar eenzelfde interesse meestal, het ijs breekt. Sommige van je Nederlandse of Belgische collega's ontmoet je enkel op EKN-vergaderingen. Voor studenten vaak de eerste gelegenheid om aan een wetenschappelijke meeting deel te nemen.

### **Verslag:**

(Rapportering: Sebastiaan Engelborghs en Debby Van Dam)

We werden uitgenodigd in de fraaie localisatie van de Janssen Research Foundation te Beerse. De voormiddag vangt aan met een voordracht van Guy Ebinger (Vrije Universiteit Brussel) over de toepassingen van microdialyse bij het onderzoek naar de ziekte van Parkinson, epilepsie en *stroke*. Ebingers groep is reeds vele jaren betrokken bij dit soort onderzoek. De microdialysetechniek maakt het mogelijk veranderingen in neurotransmitters en hun metabolieten te bestuderen, die aan de basis liggen van neurologische aandoeningen. Ebinger beschrijft enkele van hun bevindingen met betrekking tot dopaminerge en

serotoninerge transmissie in de substantia nigra en het striatum. Ook bij het onderzoek naar epilepsie kan microdialyse belangrijke inzichten brengen. Interessant is ook de combinatie van microdialyse met electrografische technieken, waarbij wordt nagegaan of epileptische ontladingen gepaard gaan met de vrijstelling van bepaalde neurotransmitters, en de studie van de neurochemische effecten van anti-epileptica. Tenslotte kan de techniek ook gebruikt worden bij de studie van de neurochemische effecten van cerebrovasculaire accidenten. De korte bijdrage van Dieter Scheller (Janssen Research Foundation) illustreert vervolgens kort de bijdrage van de microdialysetechniek bij de ontwikkeling van nieuwe drugs.

Sandra Visser van het *Leiden/Amsterdam Center for Drug Research* beschrijft een methode waarbij *in vivo* de GABA<sub>A</sub>-receptorgemedieerde veranderingen in het EEG gevolgd worden tijdens IV-infusie van neuro-actieve steroïden en benzodiazepines. Liesbeth de Lange van hetzelfde instituut vertelt ons hoe de bloed-hersenbarrière de distributie van drugs in het CZS kan beïnvloeden. De bloed-hersenbarrière is een zeer dynamisch systeem waarbij de werking van verschillende *transporter*-moleculen de verspreiding van tal van drugs kan beïnvloeden. Een betere kennis van dit systeem kan ons onder meer helpen de farmacodynamiek van CZS-actieve drugs te verbeteren.

Luc Leybaert van de Universiteit van Gent vervolgt met een studie van intracellulaire calciumsignalen ter hoogte van de bloed-hersenbarrière, die een rol schijnen te spelen bij de neurovasculaire-metabole koppeling. Roland Pochet (Université Libre de Bruxelles) rapporteert over een specifieke verhoging in de expressie van het calciumbindende eiwit calcycline (C100A6) in een muizenmodel van amyotrofe lateraalsclerose. Anne Lesage (Janssen Research Foundation) legt uit hoe de studie van calciumsignalen gemedieerd door glutamaatreceptoren van nut kan zijn bij de behandeling van *stroke*. Hilde Lavreysen (Janssen Research Foundation) sluit hierbij aan met haar beschrijving van 3 groepen metabotrope glutamaatreceptoren, die verschillen vertonen met betrekking tot signaaltransductie en agonistselectiviteit.

Na de postersessie en de lunch zetten we de dag voort met de uitreiking van de EKN-posterprijs aan collega Kahn. De voordracht van Ron de Kloet (Leiden/Amsterdam Center for Drug Research), die de werking van glucocorticoïden in de hersenen in verband brengt met bepaalde hersenaandoeningen, voert ons even terug naar de geschiedenis van de EKN. Reeds tijdens een van de eerste EKN-bijeenkomsten sprak collega de Kloet over de effecten van

neuropeptiden op het glucosemetabolisme in de hersenen. Nu besteedt hij vooral aandacht aan de lange-termijneffecten van de glucocorticoiden, die zouden leiden tot neuronale schade en zo aan de basis kunnen liggen van bepaalde aandoeningen. Gert ter Horst van de Universiteit van Groningen bestudeert de relatie tussen gender en chronische stress met behulp van het zogenaamde *Groningen Chronic Stress Model*. Thomas Sontag wijst op het complexe verband tussen stress en gedrag aan de hand van de prestaties van zijn ratten tijdens de *prepulse inhibition test*. Verzorg je proefdieren goed, waarschuwt Sontag, want stress bij je dieren kan de resultaten van je experimenten beïnvloeden. Hilde Demeulemeester (Katholieke Universiteit Leuven) rapporteert enkele bevindingen bij een rattenmodel van obsessieel-compulsieve aandoening. Collega's Cremers en Bosker (Rijksuniversiteit Groningen) gebruiken onder meer microdialysetechnieken om het werkingsmechanisme van antidepressiva te onderzoeken.

De laatste voordrachten van de dag zijn van Georges Vauquelin (Vrije Universiteit Brussel) en Gerard Boer (Nederlands Instituut voor Hersenonderzoek). Vauquelin vertelt ons over de werking en de rol van de *Serotonin Binding Proteins* in de hersenen. Boer besluit de dag met een bijzonder actueel onderwerp, namelijk dat van de neuro-regeneratie met behulp van moleculair-biologische technieken. Een verwijzing naar de toekomst!



Impressie van de EKN-ledendag: op de voorgrond herkennen we alvast Dr. R. Marrannes en oud-EKN-voorzitter Prof. Dr. P.R. Bär (li)

*Een bijzonder succesvolle ledendag op 8 december 2000. Een grote opkomst en een mooi programma. We haalden zelfs de krant! Volgend bericht verscheen in de Vlaamse krant Het Nieuwsblad op 9 december 2000.*

## Hersenonderzoekers bij Janssen Pharmaceutica

### ► BEERSE

Meer dan honderd neurologen blezen gisteren verzamelen bij Janssen Pharmaceutica naar aanleiding van een studiedag over allerlei aandoeningen die te maken hebben met de hersenen. De wetenschap maakt vorderingen maar heeft toch nog een lange weg af te leggen.

Ruim honderd vooraanstaande onderzoekers kwamen gisteren bijeen bij Janssen Pharmaceutica om er allerlei informatie uit te wisselen over aandoeningen zoals de ziekte van Alzheimer, hersenberoerte, stress, depressie en andere neurologische aandoeningen. Die uitgelezen schare wetenschappers hadden diverse achtergronden. Onder hen waren er neurochemici, farmacologen, neurobiologen, biotechnologen, experimentele psychologen, biochemici, neurogenetici en andere hoog gekwalificeerde richtingen. Op het vlak van hersenonderzoek bestaat er sinds 30 jaar een vereniging in België en Nederland onder de naam *Vereniging voor Experimentele en Klinische Neurowetenschappen*. „Ingewijden maken vaak het verschil tussen fundamenteel on-

derzoek en toegepast onderzoek. Maar in feite moeten deze twee onderzoeksdisciplines elkaar aanvullen en bijna naadloos in elkaar overgaan. Dat was trouwens één van de hoofdbedoelingen van de bijeenkomst bij Janssen Pharmaceutica”, zegt woordvoerder Raf Hermans. Deze bijeenkomst viel net samen met de overhandiging van een prijs van 100.000 frank aan onderzoeker Bart De Strooper, verbonden aan de Universiteit van Leuven. Hij verricht baanbrekend werk in de zoektocht naar de behandeling van dementie. De Vereniging voor Experimentele en Klinische Neurowetenschappen profileert zich steeds meer. Zij heeft tot doel onderzoekers uit het laboratorium en mensen uit de praktijk bij elkaar te brengen rond hersenonderzoek. De nadruk ligt dan uiteraard op de samenwerking tussen België en Nederland. Jaarlijks worden er ook prijzen toegekend om jonge onderzoekers aan te moedigen en te belonen. Zo worden er reisbeurzen toegekend om de vaak dure buitenlandse congressen bij te kunnen wonen. Ook zijn er poster-prijzen voor onderzoekers die goed kunnen communiceren via dit medium. De vereniging telt al 283 onderzoekers. (AVZ)

## Nieuws van de EKN-Innovatieprijs 2000



De *EKN-innovatieprijs voor Neurowetenschappen 2000* werd uitgereikt aan Prof. Dr. Bart De Strooper van de Katholieke Universiteit van Leuven. De Laudatio werd uitgesproken door Prof. Dr. W.H. Gispen. De prijs, waaraan een bedrag van 50 000 NLG of 100 000 BEF gekoppeld is, werd uitgereikt door EKN-voorzitter Prof. Dr. P.P. De Deyn namens de *Vereniging voor Experimentele en Klinische Neurowetenschappen (EKN)*.

### Laudatio door Prof. Dr. W.H. Gispen



Alvorens de laudatio uit te spreken wil ik het EKN-Bestuur van harte feliciteren met haar jubileum. Als mede-oprichter van de EKN doet het mij goed om te zien dat de EKN nog altijd bloeit en dat zij een rol speelt in de neurowetenschappen van België en Nederland. De opkomst bij dit lustrumsymposium is goed en is een compliment voor de organisatiecommissie bestaande uit Dr. Anne Lesage en Dr. Fenny Radhakishun.

Het Bestuur van de EKN koos uit haar midden 2 leden, namelijk Dr. Loes Schrama, helaas door ziekte vandaag niet aanwezig, en Dr. Anne Lesage die kandidaten uit Nederland of België moesten selecteren die in aanmerking zouden kunnen komen voor de EKN Innovation Prize for Neuroscience. De selectie vond plaats op grond van productiviteit en kwaliteit van

output. Uit drie geselecteerde kandidaten koos het voltallige Bestuur zonder enige twijfel Bart de Strooper.

Dr. Bart de Strooper is 40 jaar en studeerde Geneeskunde aan de Katholieke Universiteit te Leuven. Vervolgens bekwaamde hij zich in de moleculaire celbiologie (RMRL Heidelberg). Thans is hij werkgroep leider aan het fameuze Vlaams Interuniversitair Instituut voor Biotechnologie en hoogleraar aan de Faculteit Geneeskunde der KU Leuven.

Zoals de jury al snel bleek, publiceert De Strooper zijn recente onderzoek in topbladen als Nature, Science, TINS, PNAS, EMBO Journal, etc. Op grond van zijn baanbrekend werk op het gebied van de presenilins wordt Bart de Strooper wereldwijd als een leider in het onderzoek naar de pathogenese en mogelijke therapie van Alzheimer beschouwd. Zo werd hij reeds enige malen voor zijn wetenschappelijke arbeid onderscheiden, waaronder de Sandoz Foundation Award for Gerontological Research, FWO Prijs Pharmacia-Upjohn, FEBS Prize in Biochemistry, FWO Prijs Merck, Sharpe and Dohme

Uiteraard krijgt hij vandaag pas de echte onderscheiding van zijn werk, namelijk de EKN Innovation Prize in Neuroscience. Selectie door peers/collegae geeft de prijs een bijzondere dimensie. In het speuren naar de achtergronden van Bart de Strooper werd ik geholpen door drie collegae van Bart, namelijk Hugo Geerts, Marc Mercken en Dieder Moechaers. Uit de anekdotes die zo boven water kwamen, rijst een gedreven Bourgondiër op die met een goed glas bier of wijn uitstekend een wetenschappelijke discussie kan voeren.

“After the Janssen episode, he became fascinated by research on Alzheimer’s disease and first started working in the group of Fred Van Leuven (of the same university). There he developed cellular models of amyloid processing and based on his findings a number of transgenic animal models were developed. He then later formed his own research group and jumped on the cell biology of the newly discovered presenilin molecules.

“Mutations in these molecules account for about 70% of the familial form of Alzheimer’s disease. His talent and his ability to motivate his collaborators made him discover key properties of presenilin molecules leading to seminal papers in the field. His group was the

first to show that presenilin was absolutely necessary for gamma-secretase activity, leading to important implications for drug discovery.” (Dr. Hugo Geerts, Janssen Research Foundation)

Welnu, het lijkt mij dat de EKN Innovation Prize 2000 zonder enige vorm van twijfel met recht gaat naar het excellente onderzoek van Bart de Strooper. Proficiat.

*Prof. Dr. W.H. Gispen  
Rudolf Magnus Instituut*



Uitrijking van de *EKN-innovatieprijs voor Neurowetenschappen 2000*  
aan Prof. Dr. Bart De Strooper (re) door EKN-voorzitter Prof. Dr. Peter De Deyn

## Samenvatting van de ontvangstrede

### *Secretases: novel therapeutic targets in Alzheimer's Disease.*

Bart De Strooper<sup>1</sup> and Wim Annaert

Center for Human Genetics, Flanders Interuniversity Institute for Biotechnology and K.U. Leuven, Belgium.

<sup>1</sup>Corresponding author:

Bart De Strooper, M.D., Ph.D.  
Neuronal cell biology and gene transfer laboratory  
Center for Human Genetics  
Flanders Interuniversity Institute for Biotechnology  
Gasthuisberg, KULeuven  
Herestraat 49, B-3000 Leuven  
BELGIUM

Tel: +32-16-346227/Fax: +32-16-347181

e-mail: Bart.Destrooper@med.kuleuven.ac.be

#### **Familial Alzheimer's Disease**

Familial Alzheimer's disease (FAD) is caused by missense mutations in at least three genes, encoding the amyloid precursor protein (APP) on chromosome 21, and presenilin 1 and 2 on chromosome 14 and 1, respectively. Overall these mutations account for less than 0.1% of all the people suffering from Alzheimer's Disease (Kim and Tanzi, 1997) and the causes of the remaining 99.9% of AD remain unknown. Since FAD presents with the same neuropathological features as sporadic AD, i.e. cognitive impairments and the amyloid plaques and tangles in the brain, our working hypothesis is that similar molecular pathogenic mechanisms underlies both sporadic and familial AD. It follows that APP and the presenilins must be key-players in all forms of the disease.

#### **Cell biology of the presenilins and APP.**

APP is a type I transmembrane protein that becomes proteolytically cleaved by different enzymes called secretases (reviewed in (Selkoe, 1999)). Subsequent cleavage of the ectodomain by  $\beta$ -secretase followed by intramembranous  $\gamma$ -secretase clipping generates amyloid peptides of 40 and 42 residues long. It is the latter peptide  $\beta A4_{1-42}$  that precipitates preferentially in amyloid plaques of Alzheimer's patients. Alternatively,  $\alpha$ -secretase cleaves the protein in the middle of the amyloid peptide region thereby preventing the production of

the neurotoxic peptide. The balance between the different secretase cleavages is of pivotal importance in the pathogenesis of the disease. For instance in the inherited familial forms of the disease, all clinical mutations manifestly flank the cleavage sites of APP and they all result in higher  $\beta$ A4 or more specifically  $\beta$ A4<sub>1-42</sub> production.

$\alpha$ -secretase cleavage occurs at or nearby the cell surface (De Strooper et al., 1993; Parvathy et al., 1999; Sisodia, 1992). A set of related proteases have been implied in  $\alpha$ -secretase cleavage of APP. Indeed, the protein kinase C-dependent  $\alpha$ -cleavage of APP has been attributed to TACE (Buxbaum et al., 1998) while ADAM-10 and MDC9, other members of the same family of metalloproteases, are likely to perform both the regulated and constitutive cleavage of APP (Koike et al., 1999; Lammich et al., 1999).

The  $\beta$ -secretase activity generates the direct substrate for the final  $\gamma$ -secretase cleavage and most probably resides in the Golgi apparatus and subsequent compartments of the secretory pathway (see for instance (Haass et al., 1995; Koo and Squazzo, 1994)). This amyloidogenic pathway is more prominently present in neuronal cultures (De Strooper et al., 1995; Simons et al., 1996; Zhao et al., 1996) as opposed to the  $\alpha$ -secretase pathway. Very recently, four different laboratories identified almost simultaneously the  $\beta$ -secretase (Hussain et al., 1999; Riqiang et al., 1999; Sinha et al., 1999; Vassar et al., 1999). BACE ( $\beta$ -site APP-cleaving enzyme) is a type I transmembrane protein that is, as expected, more highly expressed in brain areas and neuronal cell lines and localizes to the Golgi and post-Golgi compartments (Vassar et al., 1999).

The story becomes more complicated for  $\gamma$ -secretase. Cleavage by this secretase results in the generation of amyloid peptides of mainly 40 and 42 amino acid residues.  $\gamma$ -secretase activity requires presenilins and therefore they have been proposed to be identical to this enzyme (see below). Presenilin 1 and 2 are hydrophobic proteins that most likely traverse the membrane eight times. In this topology both the amino- and carboxy-terminal end and also the hydrophilic loop domain between transmembrane region six and seven are facing the cytoplasm (De Strooper et al., 1997; Doan et al., 1996; Li and Greenwald, 1996; Li and Greenwald, 1998). Clinical mutations in presenilins are scattered throughout the protein sequence, but give all rise to increased secretion of the same neurotoxic  $\beta$ A4<sub>1-42</sub> (Borchelt et al., 1996; Citron et al., 1997; Duff et al., 1996; Scheuner et al., 1996), thereby linking presenilin function to APP processing (reviewed in (Haass and De Strooper, 1999)). We

have been able to demonstrate that presenilin 1 is critically involved in the  $\gamma_{40}$  AND  $\gamma_{42}$  - secretase processing. This conclusion was based on data obtained in presenilin 1 knockout mice, in whom we could demonstrate a dramatic drop in the secretion of both amyloid peptides and accumulation of  $\beta$ -secretase cleaved fragments (De Strooper et al., 1998). A similar 'knock-out' of amyloid production can be obtained when either of the aspartate residues in transmembrane region 6 or 7 of PS1 are mutated (Wolfe et al., 1999). These findings tempted scientists to suggest that presenilin 1 is itself  $\gamma$ -secretase and a member of a new family of aspartyl proteases. This idea was recently corroborated by the finding that  $\gamma$ -secretase inhibitors bind specifically to presenilins (De Strooper, 2000; Esler et al., 2000; Li et al., 2000). There are at least two important arguments against such a hypothesis. First, it should be shown that presenilins have proteolytic activity by a direct approach and second, there is the problem of the spatial paradox (Annaert and De Strooper, 1999). Indeed, if presenilin 1 is  $\gamma$ -secretase than the enzyme (presenilin 1) should meet its substrate ( $\beta$ -secretase cleaved APP fragments) in the same compartment. The subcellular localization of presenilin is precisely an important matter of debate. Many studies have used presenilin 1 overexpression, but this leads to artifacts and mis-localization of the protein in so-called 'aggresomes' (Johnston et al., 1998). Therefore it was important to look at the endogenous levels of presenilin 1, and preferably in cells relevant to AD, namely neurons. Using confocal laser scanning microscopy on hippocampal neurons and subcellular fractionation experiments on brain, we could demonstrate that presenilin 1 is present in the early compartments of the secretory pathway, including the endoplasmic reticulum, the intermediate compartment and the cis-Golgi cisternae (Annaert et al., 1999). These data are not easily reconciled with the  $\beta A_{41-40}$  generation in the late secretory pathways. This is what we called the spatial paradox (Annaert and De Strooper, 1999).

### **Emerging therapeutic strategies**

Detailed molecular and cell biological studies of the disease-linked gene products has established a firm base in helping to identify specific therapeutic targets and will aid in understanding gradually the complex cascade of events ultimately resulting in AD. The general idea is to maintain the amyloid levels in the brain of AD patients below a critical level to prevent onset or progression of the amyloid plaque formation. One possible approach is the vaccination of mice (and maybe human) with amyloid peptide itself, thereby increasing

clearance of the peptide (Schenk et al., 1999). The newly identified candidate secretases and presenilins are probably the long-sought-for pharmacological targets for drug development which aims at controlling the rate limiting steps in amyloid peptide generation (Cupers et al., 1999). Their precise function in the processing of APP or other yet unidentified substrates need urgently to be explored by molecular and cell biologists.

In this regard, one should also consider the potential side effects of such an approach and, for instance, take into account the lethal phenotype of presenilin 1 knockout mice (Shen et al., 1997; Wong et al., 1997) (Hartmann et al., 1999). A clue to the molecular nature of the pathways involved came from the generation of double knock out mice (Donoviel et al., 1999; Herreman et al., 1999). These mice present with a typical Notch deficient phenotype. Notch-1 is a member of a family of large type 1 integral membrane proteins involved in complex cell fate decisions during development (Artavanis-Tsakonas et al., 1999). After ligand binding by members of the Delta-Serrate-LAG2 (DSL) family, its cytoplasmic domain becomes released by a next proteolytic cleavage step in or close to the transmembrane domain (Schroeter et al., 1998). The cytoplasmic domain is a signaling factor, which is transported in complex with DNA binding proteins to the nucleus. As a consequence, genes involved in myogenesis, neuronal differentiation, and hematopoiesis, are under the control of Notch (Artavanis-Tsakonas et al., 1999). Cleavage at the transmembrane site, which is essential for the release of the Notch intracellular domain and the consecutive signaling to the nucleus (Schroeter et al., 1998), is dependent on presenilin 1 (De Strooper et al., 1999). Abolishment of cleavage in presenilin 1 deficient mice therefore interferes with the ligand-induced signaling of Notch, leading to the conclusion that presenilin 1 is a molecular switch between proteolysis and signal transduction (Annaert and De Strooper, 1999) and providing an explanation for the lethal phenotype of the mice.

Our findings boil down to the point that we cannot just abolish presenilin function for the treatment of AD. Apart from its key role in embryogenesis, Notch and the Notch signaling pathway is likely to be important also in adulthood. For instance, inhibition of Notch signaling may also cause immunodeficiency and anemia because of Notch-1's role in haematopoiesis (Varnum-Finney et al., 1998). More recently, Notch-1 was demonstrated to function in postmitotic neurons of the mature mammalian CNS as it inhibits neurite outgrowth (Berezovska et al., 1999b). This inhibition correlates with cell-cell contact mediated Notch activation implying a role for Notch signaling in neuronal growth and

maturation (Berezovska et al., 1999a; Sestan et al., 1999). All together, it is expected that complete inactivation of presenilins as a therapeutic goal in AD is unrealistic. However, such a drastic approach is probably not at all indicated. A partial inhibition of presenilin function may be already sufficient to reduce  $\beta$ A4 production to a level that does not drive amyloid plaques formation anymore, while maintaining high enough levels of Notch intramembraneous cleavage to limit physiological consequences to an acceptable minimum.

In conclusion the recent identification and characterization of the secretases broadens significantly the spectrum of available drug targets for AD. The development of specific inhibitors is now a major goal of many drug companies. We at our side will provide screening assays, and use the resulting candidate drugs in our cell biological studies aimed at further understanding and elucidating the biological roles of this intriguing set of proteins.

## References

- Annaert, W., and B. De Strooper. 1999. Presenilins: molecular switches between proteolysis and signal transduction. *Trends Neurosci.* 22:439-443.
- Annaert, W.G., L. Levesque, K. Craessaerts, I. Dierinck, G. Snellings, D. Westaway, P. StGeorge-Hyslop, B. Cordell, P. Fraser, and B. De Strooper. 1999. Presenilin 1 controls gamma-secretase processing of the amyloid precursor protein in pre-golgi compartments of hippocampal neurons. *Journal of Cell Biology.* 147:277-294.
- Artavanis-Tsakonas, S., M.D. Rand, and R.J. Lake. 1999. Notch signaling: cell fate control and signal integration in development. *Science.* 284:770-6.
- Berezovska, O., M. Frosch, P. McLean, R. Knowles, E. Koo, D. Kang, J. Shen, F.M. Lu, S.E. Lux, S. Tonegawa, and B.T. Hyman. 1999a. The Alzheimer-related gene presenilin 1 facilitates notch 1 in primary mammalian neurons. *Brain Res Mol Brain Res.* 69:273-80.
- Berezovska, O., P. McLean, R. Knowles, M. Frosh, F.M. Lu, S.E. Lux, and B.T. Hyman. 1999b. Notch1 inhibits neurite outgrowth in postmitotic primary neurons. *Neuroscience.* 93:433-9.
- Borchelt, D.R., G. Thinakaran, C.B. Eckman, M.K. Lee, F. Davenport, T. Ratovitsky, C.M. Prada, G. Kim, S. Seekins, D. Yager, H.H. Slunt, R. Wang, M. Seeger, A.I. Levey, S.E. Gandy, N.G. Copeland, N.A. Jenkins, D.L. Price, S.G. Younkin, and S.S. Sisodia. 1996. Familial Alzheimer's disease-linked presenilin 1 variants elevate Abeta1-42/1-40 ratio in vitro and in vivo. *Neuron.* 17:1005-13.
- Buxbaum, J.D., K.N. Liu, Y. Luo, J.L. Slack, K.L. Stocking, J.J. Peschon, R.S. Johnson, B.J. Castner, D.P. Cerretti, and R.A. Black. 1998. Evidence that tumor necrosis factor alpha converting enzyme is involved in regulated alpha-secretase cleavage of the Alzheimer amyloid protein precursor. *J Biol Chem.* 273:27765-7.
- Citron, M., D. Westaway, W. Xia, G. Carlson, T. Diehl, G. Levesque, K. Johnson-Wood, M. Lee, P. Seubert, A. Davis, D. Kholodenko, R. Motter, R. Sherrington, B. Perry, H. Yao, R. Strome, I. Lieberburg, J. Rommens, S. Kim, D. Schenk, P. Fraser, P. St George Hyslop, and D.J. Selkoe. 1997. Mutant presenilins of Alzheimer's disease increase production of 42- residue amyloid beta-protein in both transfected cells and transgenic mice. *Nat Med.* 3:67-72.
- Cupers, P., W.G. Annaert, and B. De Strooper. 1999. The presenilins as potential drug targets in Alzheimer's disease. *Emerging Therapeutic Targets.* 3:413-422.
- De Strooper, B. 2000. Alzheimer's disease. Closing in on gamma-secretase [news]. *Nature.* 405:627, 629.
- De Strooper, B., W. Annaert, P. Cupers, P. Saftig, K. Craessaerts, J.S. Mumm, E.H. Schroeter, V. Schrijvers, M.S. Wolfe, W.J. Ray, A. Goate, and R. Kopan. 1999. A presenilin-1-dependent gamma-secretase-like protease mediates release of Notch intracellular domain. *Nature.* 398:518-22.
- De Strooper, B., M. Beullens, B. Contreras, L. Levesque, K. Craessaerts, B. Cordell, D. Moechars, M. Bollen, P. Fraser, P.S. George-Hyslop, and F. Van Leuven. 1997. Phosphorylation, subcellular localization, and membrane orientation of the Alzheimer's disease-associated presenilins. *J Biol Chem.* 272:3590-8.
- De Strooper, B., P. Saftig, K. Craessaerts, H. Vanderstichele, G. Guhde, W. Annaert, K. Von Figura, and F. Van Leuven. 1998. Deficiency of presenilin-1 inhibits the normal cleavage of amyloid precursor protein. *Nature.* 391:387-90.
- De Strooper, B., M. Simons, G. Multhaup, F. Van Leuven, K. Beyreuther, and C.G. Dotti. 1995. Production of intracellular amyloid-containing fragments in hippocampal neurons expressing human amyloid precursor protein and protection against amyloidogenesis by subtle amino acid substitutions in the rodent sequence. *Embo J.* 14:4932-8.

- De Strooper, B., L. Umans, F. Van Leuven, and H. Van Den Berghe. 1993. Study of the synthesis and secretion of normal and artificial mutants of murine amyloid precursor protein (APP): cleavage of APP occurs in a late compartment of the default secretion pathway. *J Cell Biol.* 121:295-304.
- Doan, A., G. Thinakaran, D.R. Borchelt, H.H. Slunt, T. Ratovitsky, M. Podlisny, D.J. Selkoe, M. Seeger, S.E. Gandy, D.L. Price, and S.S. Sisodia. 1996. Protein topology of presenilin 1. *Neuron.* 17:1023-30.
- Donoviel, D.B., A.K. Hadjantonakis, M. Ikeda, H. Zheng, P.S. Hyslop, and A. Bernstein. 1999. Mice lacking both presenilin genes exhibit early embryonic patterning defects [In Process Citation]. *Genes Dev.* 13:2801-10.
- Duff, K., C. Eckman, C. Zehr, X. Yu, C.M. Prada, J. Perez-tur, M. Hutton, L. Buee, Y. Harigaya, D. Yager, D. Morgan, M.N. Gordon, L. Holcomb, L. Refolo, B. Zenk, J. Hardy, and S. Younkin. 1996. Increased amyloid-beta42(43) in brains of mice expressing mutant presenilin 1. *Nature.* 383:710-3.
- Esler, W.P., W.T. Kimberly, B.L. Ostaszewski, T.S. Diehl, C.L. Moore, J.Y. Tsai, T. Rahmati, W. Xia, D.J. Selkoe, and M.S. Wolfe. 2000. Transition-state analogue inhibitors of gamma-secretase bind directly to presenilin-1. *Nat Cell Biol.* 2:428-34.
- Haass, C., and B. De Strooper. 1999. The presenilins in Alzheimer's disease--proteolysis holds the key. *Science.* 286:916-9.
- Haass, C., C.A. Lemere, A. Capell, M. Citron, P. Seubert, D. Schenk, L. Lannfelt, and D.J. Selkoe. 1995. The Swedish mutation causes early-onset Alzheimer's disease by beta- secretase cleavage within the secretory pathway. *Nat Med.* 1:1291-6.
- Hartmann, D., B.D. Strooper, and P. Saftig. 1999. Presenilin-1 deficiency leads to loss of Cajal-Retzius neurons and cortical dysplasia similar to human type 2 lissencephaly. *Curr Biol.* 9:719-727.
- Herreman, A., D. Hartmann, W. Annaert, P. Saftig, K. Craessaerts, L. Serneels, L. Umans, V. Schrijvers, F. Checler, H. Vanderstichele, V. Baekelandt, R. Dressel, P. Cupers, D. Huylebroeck, A. Zwijsen, F. Van Leuven, and B. De Strooper. 1999. Presenilin 2 deficiency causes a mild pulmonary phenotype and no changes in amyloid precursor protein processing but enhances the embryonic lethal phenotype of presenilin 1 deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 96:11872-11877.
- Hussain, I., D. Powell, D.R. Howlett, D.G. Tew, T.D. Meek, C. Chapman, I.S. Gloger, K.E. Murphy, C.D. Southan, D.M. Ryan, T.S. Smith, D.L. Simmons, F.S. Walsh, C. Dingwall, and G. Christie. 1999. Identification of a Novel Aspartic Protease (Asp 2) as beta-Secretase. *Mol Cell Neurosci.* 14:419-427.
- Johnston, J.A., C.L. Ward, and R.R. Kopito. 1998. Aggresomes: a cellular response to misfolded proteins. *J Cell Biol.* 143:1883-98.
- Kim, T.W., and R.E. Tanzi. 1997. Presenilins and Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurobiol.* 7:683-8.
- Koike, H., S. Tomioka, H. Sorimachi, T.C. Saido, K. Maruyama, A. Okuyama, A. Fujisawa-Sehara, S. Ohno, K. Suzuki, and S. Ishiura. 1999. Membrane-anchored metalloprotease MDC9 has an alpha-secretase activity responsible for processing the amyloid precursor protein [In Process Citation]. *Biochem J.* 343 Pt 2:371-5.
- Koo, E.H., and S.L. Squazzo. 1994. Evidence that production and release of amyloid beta-protein involves the endocytic pathway. *J Biol Chem.* 269:17386-9.
- Lammich, S., E. Kojro, R. Postina, S. Gilbert, R. Pfeiffer, M. Jasionowski, C. Haass, and F. Fahrenholz. 1999. Constitutive and regulated alpha-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by a disintegrin metalloprotease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 96:3922-7.
- Li, X., and I. Greenwald. 1996. Membrane topology of the C. elegans SEL-12 presenilin. *Neuron.* 17:1015-21.
- Li, X., and I. Greenwald. 1998. Additional evidence for an eight-transmembrane-domain topology for Caenorhabditis elegans and human presenilins. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 95:7109-14.
- Li, Y.M., M. Xu, M.T. Lai, Q. Huang, J.L. Castro, J. DiMuzio-Mower, T. Harrison, C. Lellis, A. Nadin, J.G. Neduvilil, R.B. Register, M.K. Sardana, M.S. Shearman, A.L. Smith, X.P. Shi, K.C. Yin, J.A. Shafer, and S.J. Gardell. 2000. Photoactivated gamma-secretase inhibitors directed to the active site covalently label presenilin 1. *Nature.* 405:689-94.
- Parvathy, S., I. Hussain, E.H. Karran, A.J. Turner, and N.M. Hooper. 1999. Cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by alpha-secretase occurs at the surface of neuronal cells. *Biochemistry.* 38:9728-34.
- Riqiang, Y., M.J. Bienkowski, M.E. Shuck, M. Huiyi, M.C. Tory, A.M. Pauley, J.R. Brashler, N.C. Stratmans, W.R. Mathews, A.E. Buhl, D.B. Carter, A.G. Tomasselli, L.A. Parodi, R.L. Heinrikson, and M.E. Gurney. 1999. Membrane-anchored aspartyl protease with Alzheimer's disease. *Nature.* 402:533 - 537.
- Schenk, D., R. Barbour, W. Dunn, G. Gordon, H. Grajeda, T. Guido, K. Hu, J. Huang, K. Johnson-Wood, K. Khan, D. Kholodenko, M. Lee, Z. Liao, I. Lieberburg, R. Motter, L. Mutter, F. Soriano, G. Shopp, N. Vasquez, C. Vandevent, S. Walker, M. Wogulis, T. Yednock, D. Games, and P. Seubert. 1999. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse [In Process Citation]. *Nature.* 400:173-7.
- Scheuner, D., C. Eckman, M. Jensen, X. Song, M. Citron, N. Suzuki, T.D. Bird, J. Hardy, M. Hutton, W. Kukull, E. Larson, E. Levy-Lahad, M. Viitanen, E. Peskind, P. Poorkaj, G. Schellenberg, R. Tanzi, W. Wasco, L. Lannfelt, D. Selkoe, and S. Younkin. 1996. Secreted amyloid beta-protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease. *Nat Med.* 2:864-70.
- Schroeter, E.H., J.A. Kisslinger, and R. Kopan. 1998. Notch-1 signalling requires ligand-induced proteolytic release of intracellular domain. *Nature.* 393:382-6.
- Selkoe, D.J. 1999. Translating cell biology into therapeutic advances in Alzheimer's disease. *Nature.* 399:A23-31.
- Sestan, N., S. Artavanis-Tsakonas, and P. Rakic. 1999. Contact-dependent inhibition of cortical neurite growth mediated by notch signaling. *Science.* 286:741-6.

- Shen, J., R.T. Bronson, D.F. Chen, W. Xia, D.J. Selkoe, and S. Tonegawa. 1997. Skeletal and CNS defects in Presenilin-1-deficient mice. *Cell*. 89:629-39.
- Simons, M., B. de Strooper, G. Multhaup, P.J. Tienari, C.G. Dotti, and K. Beyreuther. 1996. Amyloidogenic processing of the human amyloid precursor protein in primary cultures of rat hippocampal neurons. *J Neurosci*. 16:899-908.
- Sinha, S., J.P. Anderson, R. Barbour, G.S. Basi, R. Caccavello, D. Davis, M. Doan, H.F. Dovey, N. Frigon, J. Hong, K. Jacobson-Croak, N. Jewett, P. Keim, J. Knops, I. Lieberburg, M. Power, H. Tan, G. Tatsuno, J. Tung, D. Schenk, P. Seubert, S.M. Suomensari, S. Wang, D. Walker, J. Zhao, L. McConlogue, and J. Varghese. 1999. Purification and cloning of amyloid precursor protein beta-secretase from human brain. *Nature*. 402:537-540.
- Sisodia, S.S. 1992. Beta-amyloid precursor protein cleavage by a membrane-bound protease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89:6075-9.
- Varnum-Finney, B., L.E. Purton, M. Yu, C. Brashem-Stein, D. Flowers, S. Staats, K.A. Moore, I. Le Roux, R. Mann, G. Gray, S. Artavanis-Tsakonas, and I.D. Bernstein. 1998. The Notch ligand, Jagged-1, influences the development of primitive hematopoietic precursor cells. *Blood*. 91:4084-91.
- Vassar, R., B.D. Bennett, S. Babu-Khan, S. Kahn, E.A. Mendiola, P. Denis, D.B. Teplow, S. Ross, P. Amarante, R. Loeloff, Y. Luo, S. Fisher, J. Fuller, S. Edenson, J. Lile, M.A. Jarosinski, A.L. Biere, E. Curran, T. Burgess, J.C. Louis, F. Collins, J. Treanor, G. Rogers, and M. Citron. 1999. Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE. *Science*. 286:735-41.
- Wolfe, M.S., W. Xia, B.L. Ostaszewski, T.S. Diehl, W.T. Kimberly, and D.J. Selkoe. 1999. Two transmembrane aspartates in presenilin-1 required for presenilin endoproteolysis and gamma-secretase activity. *Nature*. 398:513-7.
- Wong, P.C., H. Zheng, H. Chen, M.W. Becher, D.J. Sirinathsinghji, M.E. Trumbauer, H.Y. Chen, D.L. Price, L.H. Van der Ploeg, and S.S. Sisodia. 1997. Presenilin 1 is required for Notch1 and DIII expression in the paraxial mesoderm. *Nature*. 387:288-92.
- Zhao, J., L. Paganini, L. Mucke, M. Gordon, L. Refolo, M. Carman, S. Sinha, T. Oltersdorf, I. Lieberburg, and L. McConlogue. 1996. Beta-secretase processing of the beta-amyloid precursor protein in transgenic mice is efficient in neurons but inefficient in astrocytes. *J Biol Chem*. 271:31407-11.

## **De laureaat: Prof. Dr. Bart De Strooper**

### **Een carrière in de neurowetenschappen**

“Toen Bart zijn post-doctoraal mandaat aanvatte in het Centrum voor Menselijke Erfelijkheid aan de KULeuven (in het laboratorium van Prof. Dr. Fred Van Leuven), besloot hij, ambitieus en ondernemend als hij is, meteen een nieuw onderwerp te introduceren in het lab, met name onderzoek naar de ziekte van Alzheimer. De op dat moment gekende moleculaire speler (op basis van biochemische en genetische studies) met name het Amyloid Precursor Proteïne (APP), wordt zijn target. Met de celbiologie als belangrijkste middel resulteert dit al gauw in een aantal publicaties waardoor de naam De Strooper al enige weerklank krijgt in het veld. We zouden Bart echter onrecht aandoen door te stellen dat zijn werk zich beperkte tot celbiologie. Al gauw beseft hij dat de integratie van de celbiologie met transgenese een belangrijke meerwaarde vertegenwoordigd. Op basis van zijn werk en mogelijk meer nog door de inspirerende manier waarmee hij zijn liefde voor de wetenschap communiceert, weet Bart al gauw een groep enthousiastelingen rond zich te verzamelen die samen trachten de fundamentele biologie van APP te bestuderen *in vitro* zowel als *in vivo*. Het gegeven dat menig wetenschappelijk (en minder wetenschappelijk) betoog als goede Bourgondiër gevoerd

werd met een pot bier of roemer wijn in de hand zal wellicht aan het enthousiasme geen afbreuk gedaan hebben.

“Een belangrijke stroomversnelling in de wetenschappelijke carrière van Bart komt er vermoedelijk door een samenspel van twee belangrijke factoren. Ten einde de celbiologische studies te perfectioneren en bovendien de kring van *in vitro*- en *in vivo*-studies te sluiten besluit Bart de combinatie van primaire neurale culturen met de *Semliki forest*-virusexpressietechnologie in het lab te introduceren. Hiervoor zal hij voor een periode van 6 maanden verblijven in het lab van Carlos Dotti in het EMBL, Heidelberg. Dat dit een verstandige keus was mag blijken uit het gegeven dat deze periode ondermeer resulteerde in 2 EMBO Journal, 1 PNAS publicatie en jawel alweer een dochter. Vanaf dat moment is Bart niet meer te stuiten. Vermits vier dochters voldoende is blijven de publicaties elkaar opvolgen. Wanneer in 1995 de Presenilines geïdentificeerd worden als nieuwe moleculaire spelers in de ziekte van Alzheimer ziet Bart zijn kans schoon om het voortouw te nemen. Als hij daarvoor al lange dagen maakte, beginnen we nu te vermoeden dat hij een veldbed in zijn bureau geïnstalleerd heeft. Het succes mag en kan dan ook niet uitblijven. Nu doet Bart zijn naam alle eer aan: de prooi is binnen wanneer zijn eerste publicatie in Nature verschijnt. Met de bevinding dat preseniline essentieel is voor de processing van APP werpt Bart hoge ogen in de internationale AD-gemeenschap. Eenmaal de smaak te pakken gaat Bart tot op heden door met hetzelfde elan, hetgeen resulteerde in een aantal publicaties in de beste tijdschriften. Ook in eigen land wordt zijn succes opgemerkt en krijgt hij de mogelijkheid om een onafhankelijke VIB groep op te richten.

“We wensen Bart alle succes in zijn verder carrière en zijn ervan overtuigd dat dit succes niet enkel zijn lab, maar ook de vele Alzheimer patiënten ten goede zal komen.”

*Dr. Dieder Moechars  
Janssen Research Foundation*

---

“Bart is zonder twijfel zeer strijdlustig en hij wint graag met *knock-out*. Dat hebben zij die dachten dat beta-secretase en cathepsine D eenzelfde molecule waren zeker kunnen bevestigen. Bart bezorgde hen een *knock-out* van formaat door aan te tonen dat muizen geen

cathepsine-D nodig hebben om *beta-amyloid* te produceren. Bart bewees echter dat deze eerste *knock-out*zege geen toeval was en trok ten aanval tegen zijn grootste vijand: *beta-amyloid* itself. Door eerst preseniline 1 *knock-out* te slaan kreeg hij *beta-amyloid* al op te knieën. Hij was echter genadeloos en wilde een dubbele *knock-out*. Preseniline 2 moest er ook aan geloven en zo kreeg hij *beta-amyloid* volledig tegen de vlakte. Deze dubbele overwinning leverde hem natuurlijk het nodige applaus op, maar ook de nodige hoofdpijn. Hij stond nu meer in de schijnwerpers dan ooit en moest een positie innemen. Iedereen bestookte hem met de vraag: “Zijn de presenilines proteases met gamma-secretase activiteit?” Hij wilde en zou hier zo snel mogelijk een positie over innemen.

“Bart is een kempaiaan maar hij houdt ook van het leven. Getuige hiervan zijn niet alleen zijn grote familie maar ook zijn enthousiasme om zo nu en dan nog eens een stapje in de wereld te zetten. Sommige collega’s hebben me zo verteld dat hij zo nu en dan ook eens graag danst. Zoals op de Alzheimerconferentie in Amsterdam waar hij vol overtuiging een lokale bar indook. Maar met evenveel overtuiging terug naar buiten kwam toon bleek dat het leven daarbinnen toch iets te rooskleurig werd voorgesteld. Zijn levensvreugde uitte zich ook al in het enthousiasme waarmee hij de juiste fles wijn wist uit te kiezen toen we hem uitnodigden voor een etentje in het Janssen-home. Pot, pint en vooral *osso bucco* zijn bovendien altijd zeer geschikte ingrediënten om een samenwerking met Bart op te starten. Al zal zijn kennis van amyloidoses deze laatste schotel misschien tegenwoordig iets minder goed laten smaken.

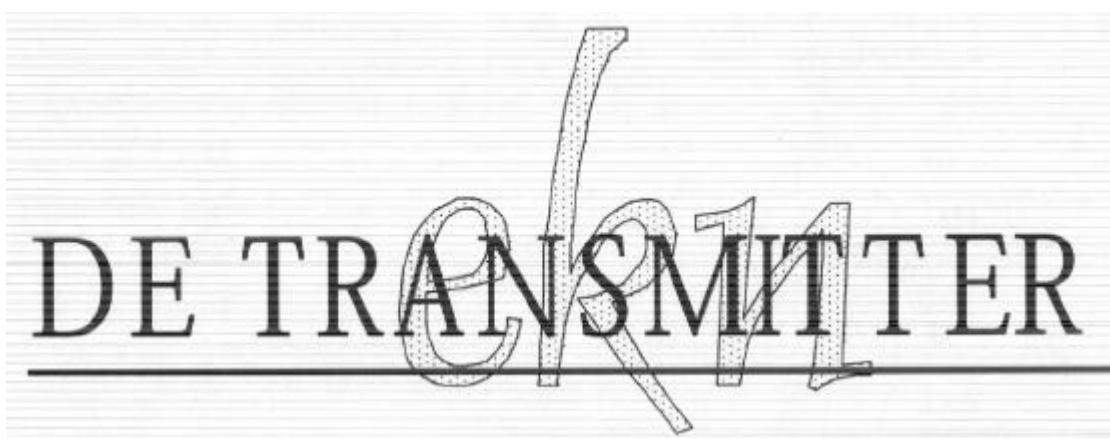
“Bart is soms ook zeer vrijgeving, zeker als dat de wetenschap ten goede kan komen. Zo durfde hij in het verleden al eens een *knock-out* op transport zetten om elders de wetenschap te gaan dienen. Hij is ook een beetje avonturier en gaat graag op verkenning. Soms durft hij daarbij risico’s nemen. Werd hij tijdens een *Neuroscience*-conferentie niet eens opgemerkt in zeer vervallen buurten van New Orleans met een body guard aan zijn zijde? Die had hem tegen een kleine vergoeding aangeboden om hem terug naar de beschaafde wereld te brengen.

“Bart is echter ook een heel normale jongen. Terwijl iedereen hard zit te roepen over het abnormale beta amyloid peptide kan hij het niet nalaten om er ons voortdurend aan te herinneren dat het Amyloid Precursor Proteine ook een normale functie moet hebben. Hij is er dan ook rotsvast van overtuigd dat we door deze functie beter te leren kennen de echte

sleutel tot de ziekte van Alzheimer gaan vinden. En hoe anders kan je dat het best aanpakken dan door je te omringen door rasechte celbiologen. Al weten we uit goed ingelichte bron dat hij het toch niet nalaten kan om ook nu nog enkele *knock-outs* achter te hand te houden.”

*Dr. Marc Mercken  
Janssen Research Foundation*

*Je leest het in*



*Het ledenblad van de Nederlands-Belgische Vereniging  
voor Experimentele en Klinische Neurowetenschappen*

*Nu ook online op*

**[www.EKN.org](http://www.EKN.org)**

## Nieuws van de posterprijzen

*De EKN-posterprijzen worden uitgereikt bij activiteiten die door de EKN worden georganiseerd.*

*De posters worden beoordeeld op de volgende punten in volgorde van belangrijkheid:*

- 1. Heldere vraagstelling; hypothesen en conclusies goed te vinden op de poster*
- 2. Heldere presentatie van de resultaten; figuren en tabellen die grotendeels voor zich spreken*
- 3. Lay-out van het geheel; leesbaarheid op afstand; duidelijke titel*
- 4. Opbouw van het abstract*
- 5. Relevantie van het werk*

*De beoordeling gebeurt door een onafhankelijke jury van deskundigen.*



*De EKN-posterprijs werd uitgereikt tijdens de EKN-ledendag die plaats vond te Beerse op 8 december 2001. Winnaar was G. M. Khan met de poster “2-Chloro-N<sup>6</sup>-cyclopentyladenosine-elicited attenuation of glutamate release is not sufficient to give complete protection against pilocarpine-induced seizures in rats”.*

Drs. G.M. Khan is werkzaam in het Department of Pharmaceutical Chemistry and Drug Analysis van de Vrije Universiteit te Brussel, Laarbeeklaan 103, 1090 Brussel, België. Het voorgestelde onderzoek is een samenwerking tussen de groepen geleid door de professoren Guy Ebinger en Yvette Michotte. Een onafhankelijke jury koos unaniem de mededeling van Drs. Khan als beste uit verschillende kwaliteitsposters.

*Samenvatting van de winnende poster:*

***2-Chloro-N<sup>6</sup>-cyclopentyladenosine-elicited attenuation of glutamate release is not sufficient to give complete protection against pilocarpine-induced seizures in rats***

GM Khan, I Smolders, G Ebinger and Y Michotte

The effects of 2-chloro-N<sup>6</sup>-cyclopentyladenosine (CCPA) perfused intrahippocampally (1  $\mu$ M) and injected i.p. (0.5 mg/kg) were investigated in focally evoked pilocarpine-induced (10 mM) seizures in freely moving rats. While the intrahippocampal perfusion of this highly selective adenosine A1 receptor agonist gave complete protection against pilocarpine-induced

seizures, the systemic administration only partially protected the animals, as was evaluated by concomitant behavioural and electrocorticographic (ECoG) observations and monitoring of the neurotransmitter alterations. However, pilocarpine-evoked elevation of hippocampal glutamate overflow was significantly attenuated by CCPA irrespective of its mode of administration. Acute pretreatment with systemic 8-cyclopentyl-1,3-dipropylxanthine (DPCPX), a selective A1 antagonist, reversed both the partial protective effect and the attenuating effect on the extracellular glutamate elicited by systemic CCPA administration. Intrahippocampal CCPA markedly reduced basal hippocampal dopamine efflux, but not GABA or glutamate, and considerably attenuated pilocarpine-evoked elevation in dopamine levels. Systemic CCPA appeared to have little influence on the overall pattern of dopamine elevation. The findings give evidence that CCPA-elicited abatement of the evoked glutamate release alone, cannot fully account for its anticonvulsant effect and may suggest that the effects mediated by adenosine on postsynaptic adenosine receptors could be more crucial for its anticonvulsant effect.

---



Het EKN-bestuur tijdens de EKN-ledendag. (Toen al zonder de reeds zieke Loes Schrama.)

VLNR: Rudi D'Hooge, Fenny Radhakishun, Peter P. De Deyn en Anne Lesage.

## Oproep voor de EKN-reisbeurzen

Net als vorig jaar kunnen EKN-leden ook dit jaar weer sponsoring ontvangen voor deelname aan buitenlandse activiteiten. Aanvragen worden onderzocht na eenvoudige schriftelijke aanvraag gericht aan het EKN-bestuur. De bijdrage bedraagt NLG 500/BEF 10000 en kan eventueel samen met andere bronnen gebruikt worden om de kosten van een studiereis of deelname aan symposia of congressen te financieren. Aan de toekenning van de *Reisbeurs* zijn de volgende voorwaarden verbonden:

- In NL: alleen AIO's/OIO's en post-docs komen in aanmerking (met brief van afdelingshoofd); in België: GSO's, doctorandi en post-docs (met brief van afdelingshoofd)
- de applicant moet actief deelnemen aan de activiteit in kwestie (b.v. via poster- of orale mededeling)
- de applicant moet lid zijn van de EKN en de activiteit dient verband te houden met de EKN-doelstellingen
- de applicant dient na afloop een verslag van de activiteit af te leveren ter publicatie in *De Transmitter*.

---

## Volgende EKN-activiteiten

Na onze succesvolle algemene ledendag en jubileumviering te Beerse, hebben we het genoeg een volgende interessante activiteit aan te kondigen. Het betreft twee door de EKN gesponsorde sessies van de 22<sup>nd</sup> *International Summer School of Brain Research*, die zullen doorgaan te Amsterdam op 23 en 24 augustus 2001 (zie programma in bijlage). De sessies zullen voornamelijk handelen over een bijzonder actueel neurowetenschappelijk thema, dat EKN-leden zeker zal interesseren, met name *neuronale implantatie*. De sprekers zijn van internationaal topniveau en we zijn dan ook bijzonder verheugd dat we onze leden aldus de kans kunnen bieden deze sessies aan sterk gereduceerde prijs bij te wonen.

De gereduceerde prijs bedraagt 50 NLG met inbegrip van programmaboekje en drank tijdens de pauzes (normale prijs voor de Summer School bedraagt 850 NLG).

Inschrijven kan via e-mail: [summerschool@nih.knaw.nl](mailto:summerschool@nih.knaw.nl) en alle verdere informatie vindt u op <http://www.nih.knaw.nl/summerschool>

Netherlands Institute for Brain Research  
**22nd International Summer School of Brain Research**  
**PLASTICITY IN THE ADULT BRAIN: FROM GENES TO NEUROTHERAPY**  
20-24 August 2001

Auditorium of the University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands  
(Oude Lutherse Kerk, Singel 411, Amsterdam)

**Sessions supported by EKN:**  
**CIRCADIAN AND SEASONAL PLASTICITY,**  
**CELL IMPLANTATION AND GENE THERAPY,**  
**STEM CELLS: THEIR ROLE IN BRAIN REPAIR**

### **Programme:**

***THURSDAY, 23 AUGUST 2001***

#### **CIRCADIAN AND SEASONAL PLASTICITY**

*Chairpersons: F.J.H. Tilders and A. Kalsbeek*

09.00 Conditioned stimulus control in the circadian system  
**Shimon Amir** - Montreal, Canada

09.45 Functional plasticity of the circadian timing system in old age  
**Eus J.W. Van Someren** - Amsterdam, The Netherlands

- 10.30 Coffee break  
 11.00 Seasonal plasticity in the mammalian brain  
**Michel A. Hofman** - Amsterdam, The Netherlands  
 11.45 *'The Journal of Experimental Biology' Lecture*  
 Neuron loss and replacement in adult songbirds  
**Manfred L. Gahr** - Amsterdam, The Netherlands  
 12.30 Lunch break

#### **CELL IMPLANTATION AND GENE THERAPY**

*Chairpersons: J.J.B. Boesen and J. Verhaagen*

- 14.00 Cell implantation therapies in human brain disorders  
**Ole Isacson** - Belmont, USA  
 14.45 Gene therapy for Parkinson's disease  
**Jeffrey H. Kordower** - Chicago, USA  
 15.30 Tea break  
 16.00 Introduction to C.U. Ariëns Kappers Lecture  
 Dick F. Swaab  
 16.15 **15<sup>th</sup> C.U. ARIENS KAPPERS LECTURE**  
 New strategies in brain repair  
**Mark H. Tuszynski** - La Jolla, USA  
 17.30 Reception at 'Arti et Amicitiae'

#### **FRIDAY, 24 AUGUST 2001**

#### **STEM CELLS: THEIR ROLE IN BRAIN REPAIR**

*Chairpersons: C.L. Mummery and G.J. Boer*

- 09.00 Embryonic stem cells and neuronal differentiation  
**Ronald D. McKay** - Bethesda, USA  
 09.45 Stem cells in the adult human brain: targets for gene discovery,  
 transplantation, and transformation  
**Dennis A. Steindler** - Memphis, USA  
 10.30 Coffee break  
 11.00 Migrating neurons and therapeutic strategies  
**Steven A. Goldman** - New York, USA  
 11.45 Ethical considerations of embryonic stem cell therapy  
**Guido M. de Wert** - Maastricht, The Netherlands  
 12.30 Farewell  
 12.45 Lunch

---

**Reeds te noteren in uw agenda: van donderdag 13 tot en met zaterdag 15 december 2001 organiseert de EKN onder initiatief van Prof. Dr. J. Korf een workshop “microdialyse en sensing” (uitnodigingen worden nog rondgestuurd). Het aantal deelnemers zal echter beperkt zijn, reageer dus snel.**

Endo-Neuro-dagen 2001

# 5th Dutch Endo-Neuro Meeting

Parkhotel 'De Branding' Doorwerth  
5 - 7 June 2001

www.enmeeting.nl

All information on the Fifth Dutch Endo-Neuro Meeting 2001 can be found on its website  
Deadline for abstract submission is April 1, and for registration May 1, 2001  
Registration via the website. Correspondence e-mail address is enmeeting@hetnet.nl

## Tuesday 5 June

### Plenary lectures

'Marius Tausk' lecture

**Aaron Hsueh, USA**

Thyroid diseases

**Kaie Ojamaa, USA**

Growth hormone

**Johannes Veldhuis, USA**

### Sessions

Thyroid and the heart

Type 2 diabetes

Growth hormone

Genetics of thyroid diseases

Genome in the germ line

'Organon Endocrinology

Award' lecture

## Wednesday 6 June

### Plenary lectures

Nuclear receptors and  
cancer

**Paolo Sassone-Corsi, F**

Bela Bohus *In Memoriam*

**George Koob, USA**

'Neurofederatie' lecture

**Fernando Lopes da Silva,  
NL**

### Sessions

Nuclear receptors and  
cancer

Hormones & gender identity

Regulation of body fat

Steroid signaling to the  
brain

Endocrinology of aging

Neuroprotection

Control of energy

metabolism

Sex differences in the brain

Anti-epileptic drugs

Genomics & proteomics

Stress, learning & plasticity

Circadian rhythm

The PFC-ACb-VTA triangle

### Satellites

Biological rhythms

Brain oncology &

immunology

## Thursday 7 June

### Plenary lecture

'Hersenstichting' lecture

**Robin Murray, UK**

### Sessions

Genomics & proteomics

Neuro- & synaps physiology

Behavior of transgenic mice

Gender & pathobiology

Mental retardation &

intelligence

Neuronal networks

Behavioral aspects of

ecstasy

Inflammation in psychiatry

## Andere aankondigingen

- Tijdens de negende Nationale Hersenweek, die liep van 15 t/m 22 april, vroeg de Hersenstichting onder het motto: 'Oud maar niet vergeten' aandacht voor de ingrijpende gevolgen van ouderdomsziekten als Alzheimer en de ziekte van Parkinson.
- New book edited by EKN member Roland Pochet:  
*CALCIUM. THE MOLECULAR BASIS OF CALCIUM ACTION IN BIOLOGY AND MEDICINE. EDITED BY ROLAND POCHE, CO-EDITORS: ROSARIO DONATO, JACQUES HAIECH, CLAUS W. HEIZMANN AND VOLKER GERKE. KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS. ISBN 0-7923-6421-X*
- “This Book fills a unique niche in the calcium biology literature as it integrates information on basic mechanisms of calcium action with how alterations in these processes underly a number of human diseases. It is a timely volume and should have broad appeal to both basic and clinical scientists.” (A.R. Means, Duke University)
- “This Book is different. Every cell biologist knows that calcium is the major cell messenger but what is less known is the problems which arise when the message fails to get through. This book tells how calcium works and how it can fail to work. Calcium in health and in sickness.” (R.J.P. Williams, Oxford University)



About the editor, Roland Pochet: born in Brussels in 1947, Licence en Chimie ULB, 1971, PhD in Biochemistry in 1979 at ULB, Post doc at the Hebrew University of Jerusalem with an EMBO grant, assistant in histology/Fac Medicine, 1977, professor ULB, 2000, Founder member and General Secretary of the European Calcium Society (ECS) since 1997, Member of the Board of the Belgian Society for Cell Biology since 1998, Chairman of the intergouvernemental action COST B10

"Brain Damage Repair", 77 publications (Nature, PNAS, Lab Invest, Brain, Pathology, Cell Calcium, etc). Present research : Calcium homeostasis in neurodegenerative animal models.

- 7<sup>th</sup> European Symposium on Calcium Binding Proteins in Normal and Transformed Cells at ULB (Campus Erasme) June 12-15, 2002. Several top speakers have already accepted to give a lecture: Erwin Neher (Göttingen), Sir Michael Berridge (Cambridge), Tony Means (Charlottesville), Erkki Ruoslahti (La Jolla), Dan Lidholm (Uppsala), Jean Weissenbach (Evry), Francois Sigaux (Paris), Annette Draeger (Bern), H. Mikoshiba (Tokyo). European Union will be a sponsor and allows grants to Young European researchers.

## Nieuwe leden

Dr. A.K. Baker  
Janssen Research Foundation  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse (B)  
tel. 014-60-5139  
fax. 014-60-5944  
e-mail: abaker5@janbe.jnj.com

Dr. A. Bazan  
Eendrachtstraat 95  
9000 Gent (B)  
tel. 09-2257124/0478-995572  
fax. 09-2646488  
e-mail: ariane.bazan@rug.ac.be

Mevr. Ilse Biesmans  
Janssen Pharmaceutica  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse (B)  
tel. 014-605785  
fax. 014-605403  
e-mail: ibiesman@janbe.jnj.com

Mevr. P.K.I. Boor  
VU Amsterdam  
MBU, Br. 123  
V.d. Boechorststraat 6  
1081 HV Amsterdam (NL)  
tel. 020-4442418  
e-mail: ilja.boor@azvu.nl

Dr. L. Van Den Bosch  
Labo Neurologie  
Campus Gasthuisberg  
Herestraat 49  
3000 Leuven (B)  
tel. 016-345785  
fax. 016-345699  
e-mail: [Ludo.Vandenbosch@med.kuleuven.ac.be](mailto:Ludo.Vandenbosch@med.kuleuven.ac.be)

Drs. T.J.H. Bueters  
Copernicuslaan 94D  
2561 VK Den Haag (NL)  
tel. 015-2843334  
fax, 015-2843963  
e-mail: bueters@pml.tno.nl

Dr. E.C. Corthout  
University of Oxford  
South Parks Road  
OX1 3UD, Oxford (UK)  
tel. 01865-281866  
fax. 01865-310447  
e-mail: erik.corthout@lincoln.ox.ac.uk

Dr. Ph. Van Damme  
Labo Neurologie  
Campus Gasthuisberg  
Herestraat 49  
3000 Leuven (B)  
tel. 016-345785  
fax. 016-345699  
e-mail: philip.vandamme@med.kuleuven.ac.be

Dr. W.H.I.M. Drinkenburg  
CNS Discovery Research  
Janssen Research Foundation  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse (B)  
tel. 014-603988 (secr)/2631 (direct)  
e-mail: wdrinken#janbe.jnj.com

Dr. D. Frermann  
Faculté de Médecine/Histopathologie  
ULB - Histopathologie, CP 620  
Route de Lennik 808  
1070 Bruxelles (B)  
tel. 02-5556372/4  
fax. 02-5556285  
e-mail: dfrermann@neuro-physiol.med.ari-  
Goettingen.de

Dr. H.A.G. Geerts  
Janssen Research Foundation  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse (B)  
tel. 014-603614  
fax. 014-605788  
e-mail: hgeerts@janbe.jnj.com

Dr. S. Hachimi-Idrissi  
AZ V.U.B.  
Pediatrie/Urgenties  
Laarbeeklaan 101  
1090 Bruxelles (B)  
tel. 02-4775192/53  
fax. 02-4775120  
e-mail: ndphiis@az.vub.ac.be

Dr. L. Heylen  
V.V.L.  
Stadspoortstraat 21/3  
2200 Herentals (B)  
tel. 014-219011  
fax. 014-220873

Mw. drs. D. Hoyaux  
Université Libre de Bruxelles (ULB)  
CP 620  
Route de Lennik 808  
1070 Bruxelles (B)  
tel. 02-5556372  
fax. 02-5556285  
e-mail: dhoyaux@ulb.ac.be

Dr. P. De Joghe  
Laboratorium voor Moleculaire Genetica  
Universiteit Antwerpen (UA)  
Universiteitsplein 1  
2610 Antwerpen (B)  
tel. 03-8202321  
fax. 03-8202541  
e-mail: dejonghe@uia.ua.ac.be

Drs. N. Jonkers  
Gebr. Becquélaan 27, bus 3  
1082 Brussel (B)  
tel. 02-479293381  
e-mail: njonkers@minf.vub.ac.be

Drs. G. Kenis  
Instituut Hersenen en Gedrag  
Postbus 616  
6200 MD Maastricht (NL)  
tel. 043-3884108  
fax. 043-3671096  
e-mail: g.kenis@np.unimaas.nl

Dr. Veerle Ketels  
Ommegangstraat 46  
9240 Zele (B)  
e-mail: pieterdegr@packardbell.org

Drs. A.K.D.G.M. Khan  
FASC, V.U.B.  
Laarbeeklaan 103B  
1090 Bruxelles (B)  
tel. 02-4774744  
fax. 02-4774113  
e-mail: gkhan@fasc.vub.ac.be

Dr. V. Kontiner  
Janssen Research Foundation  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse (B)  
tel. 014-606793  
fax. 014-605944  
e-mail: vkontine@janbe.jnj.com

Dr. C. Korstanje  
Yamanouchi Europe B.V.  
Postbus 108  
2350 AD Leiderdorp (NL)

Dr. E.C.M. de Lange  
Dr. Manveltkade 16  
2242 XM Wassenaar (NL)  
tel. 070-514574/5276330  
fax. 070-514260  
e-mail: l.lange@lacor.leidenuniv.nl

Dhr. C. Lafosse  
Hoekvijverlaan 39  
3500 Hasselt (B)  
tel. 075-766182

Mevr. Ilse Lenaerts  
Janssen Pharmaceutica  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse (B)  
tel. 014-605616  
fax. 014-605830  
e-mail: ilenaert@janbe.jnj.com

Dr. C.K.J. Lieben  
Instituut Hersenen en Gedrag  
Postbus 616  
6200 MD Maastricht (NL)  
tel. 043-3884108  
fax. 043-3671096  
e-mail: c.lieben@np.unimaas.nl

Mevr. I. van der Linden  
Janssen Pharmaceutica  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse (B)  
tel. 014-605785  
fax. 014-606121  
e-mail: ivdlinde@janbe.jnj.com

Ms. T.Y. Man  
Dept. Cell Biology  
University of Nijmegen  
P.O. Box 9101  
6500 HB Nijmegen (NL)  
tel. 024-3614285  
fax. 024-3540525  
e-mail: y.man@celbi.kun.nl

Dr. Marannes  
Janssen Research Foundation  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse (B)  
tel. 014-605337  
fax. 014-606121  
e-mail: rmarrann@janbe.jnj.com

Dr. M. Mercken  
Janssen Research Foundation  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse (B)  
tel. 014-605955  
fax. 014-605788  
e-mail: mmercken@janbe.jnj.com

Prof. dr. Th.F. Meert  
Janssen Research Foundation  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse (B)  
tel. 014-603214  
fax. 014-605844

Dr. M.R. De Ryck  
Janssen Research Foundation  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse (B)  
tel. 014-603210  
fax. 014-606121  
e-mail: molryck@janbe.jnj.com

Dr. D. Scheller  
Drug Discovery, Janssen-Cilag  
Raifeissenstrasse 8  
41470 Neuss (D)

Dr. D.W.E. Moechars  
Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse (B)  
tel. 014-605915  
fax. 014-605788  
e-mail: dmoechar@janbe.jnj.com

Dr. G.A.L. De Mulder  
Priester Poppestraat 62, bus 2  
2640 Mortsel (B)  
tel. 03-4543984  
fax. 0495-638791

Drs. W.A.J. Nijenhuis  
Rudolf Magnus Instituut  
Stratenum  
Universiteitsweg 100  
3584 CG Utrecht (NL)  
tel. 030-2538429  
fax. 030-2539032  
e-mail: w.a.j.nijenhuis@med.uu.nl

Dhr. L. Peeters  
Janssen Pharmaceutica  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse (B)  
tel. 014-603161/5785  
fax. 014-605403  
e-mail: lpeeter8@janbe.jnj.com

Ms M.F. Piacentini  
Vrije Universiteit Brussel  
MFYS  
Pleinlaan 2  
1030 Brussel (B)  
tel. 02-6292753  
fax. 02-6292876  
e-mail: mpiacent@vub.ac.be

Dr. B.A. Pickut  
AZM-Neurologie  
Lindendreef 1  
2020 Antwerpen (B)  
tel. 03-2590650  
fax. 03-2590651

Dr. T. Steckler  
Janssen Pharmaceutica  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse (B)  
tel. 014-607373  
e-mail: [tsteckle@janbe.jnj.com](mailto:tsteckle@janbe.jnj.com)

Dr. B. De Strooper  
Centrum Menselijke Erfelijkheid  
K.U. Leuven  
Herestraat 94  
3000 Leuven (B)  
tel. 016-346227  
fax, 016-347181  
e-mail: [bart.destrooper@med.kuleuven.ac.be](mailto:bart.destrooper@med.kuleuven.ac.be)

Dr. V. Timmerman  
Laboratorium voor Moleculaire Genetica  
Universiteit Antwerpen (UIA)  
Universiteitsplein 1  
2610 Antwerpen (B)  
tel. 03-8202321  
fax. 03-8202541  
e-mail: [timmerm@uia.ua.ac.be](mailto:timmerm@uia.ua.ac.be)

Mevr. K. Timmers  
Janssen Pharmaceutica  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse (B)  
tel. 014-607385  
fax. 014-606121  
e-mail: [ktimmers@janbe.jnj.com](mailto:ktimmers@janbe.jnj.com)

Drs. L.B. Wisman  
UMC, AZU  
Experimentele Neurologie  
Huispost G02.314  
Heidelberglaan 100  
3584 CX Utrecht (NL)  
tel. 030-2506506  
fax. 030-2542100  
e-mail: [l.a.b.wisman@neuro.azu.nl](mailto:l.a.b.wisman@neuro.azu.nl)

Dr T.M. Luider  
Lab Neuro-Oncology  
UZ Rotterdam  
Dr Molewaterplein 50  
3015GE Rotterdam (NL)  
tel 010 408 8334  
fax 010 408 8365  
[luider@neur.azr.nl](mailto:luider@neur.azr.nl)

Drs P. Zheng  
Pathology, UZ Rotterdam  
Dr Molewaterplein 50  
3015GE Rotterdam (NL)  
tel 010 408 8334  
fax 010 408 8365  
[zhengpingpin@hotmail.com](mailto:zhengpingpin@hotmail.com)

Drs. D. Torfs  
V.U.B.  
Laarbeeklaan 103  
1090 Bruxelles (B)  
tel./fax. 02-4774113  
e-mail: [dominique.torfs@vub.ac.be](mailto:dominique.torfs@vub.ac.be)

Drs. I. Verheijen  
Labo Moleculaire en Biochemische  
Farmacologie  
Vrije Universiteit Brussel  
Paardenstraat 65  
1640 St. Genesius Rode (B)  
tel. 02-3590279  
fax. 02-3590265  
e-mail: [iverheij@minf.vub.ac.be](mailto:iverheij@minf.vub.ac.be)

Dr. J.C.A. Vermeire  
Janssen Pharmaceutica  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse (B)  
tel. 014-602207  
e-mail: [ivermei@janbe.jnj.com](mailto:ivermei@janbe.jnj.com)

Drs. S.A.G. Visser  
Leiden/Amsterdam Center for  
Drug Research  
Wassenaarseweg 72  
2333 RA Leiden (NL)  
tel. 071-5276269  
fax. 071-5276292  
e-mail: [s.visser@lacdr.leidenuniv.nl](mailto:s.visser@lacdr.leidenuniv.nl)

Mw. drs. G.H. Vogt  
Rijksuniversiteit Groningen  
Biologische Psychiatrie  
Hanzeplein 1  
9713 EZ Groningen (NL)  
tel. 050-3612094  
fax. 050-3611699  
e-mail: [gea.vogt@dutchmail.com](mailto:gea.vogt@dutchmail.com)

Mw. drs. Muriel Meijer  
Sleutelstraat 1  
2000 Antwerpen (B)  
[muriel.meijer@antwerpen.be](mailto:muriel.meijer@antwerpen.be)

Prof. dr. Paul Boon  
UZ Gent-Neurologie  
De Pintelaan 185  
9000 Gent (B)  
[Paul.Boon@rug.ac.be](mailto:Paul.Boon@rug.ac.be)

Dr. Veerle Baekelandt  
Experimentele Neurochirurgie en Neuro-Anatomie  
KU Leuven  
Provisorium 1, Minderbroederstraat 17  
3000 Leuven (B)  
tel 016 337843  
fax 016 337855  
[Veerle.Baekelandt@med.kuleuven.ac.be](mailto:Veerle.Baekelandt@med.kuleuven.ac.be)

# AANMELDINGSFORMULIER

## EKN-LIDMAATSCHAP

Het lidmaatschap van de Nederlands-Belgische Vereniging voor Experimentele en Klinische Neurowetenschappen (EKN) staat open voor eenieder met interesse in de neurowetenschappen. Tegen zeer lage kosten (Hfl. 40,--/Bfr. 750 per jaar, Hfl. 25,--/Bfr. 450 per jaar voor AIOs/OIOs) wordt u lid van de vereniging. Als verenigingslid geniet u korting op de verenigingsactiviteiten (o.a. EKN Neurodag; EKN Themasymposium; EKN Neurocursus) en ontvangt u De Transmitter. Bovendien steunt u door middel van uw lidmaatschap andere wetenschappelijke activiteiten die onder auspiciën van de EKN worden georganiseerd.

### Ik wens lid te worden van de Vereniging voor Experimentele en Klinische Neurowetenschappen (EKN):

Naam, voorletters: .....  
Titel: .....  
Organisatie: .....  
Functie: .....  
Adres: .....  
Postcode, plaats: .....  
Privé-adres: .....  
Postcode, woonplaats: .....  
Land: .....  
Correspondentie-adres voor de EKN: privé / werk (doorhalen wat niet van toepassing is)  
Telefoonnummer: .....  
Faxnummer: .....  
E-mail-adres: .....

Ik betaal de contributie (Hfl. 40,-- of Bfr. 750, Hfl. 25,-- of Bfr. 450 voor AIO/OIOs met verklaring van begeleider) na ontvangst van een acceptgirokaart.

Handtekening: Datum: / / Plaats:

### AIO/OIO verklaring

Hierbij verklaar ik dat ..... werkzaam is als AIO/OIO in mijn laboratorium.

Naam:.....

Handtekening.....

Zend het ingevulde formulier aan:

Ledenadministratie EKN  
t.a.v. S. Van den Broeck  
Lindendreef 1  
2020 Antwerpen  
België