



Espoir-en-tête 2021: Prof. Dr. Paul Wilmes

EN: Development of a novel, microbiome-targeted treatment for Parkinson's disease

Gastrointestinal symptoms, such as constipation or bloating, precede the characteristic motor symptoms of Parkinson's disease (PD), such as tremor, rigidity, or slowness of movement, by years to decades. Furthermore, there is evidence that changes in the composition and function of the gut microbiome may trigger or aggravate disease processes. The central hypothesis involves so far unknown pathogens that enter through the gut, propagate via susceptible cell populations, and affect the brain only in late stages of the disease.

Our research group recently discovered elevated levels of a previously unknown metabolite in the gut microbiome of patients with PD. This metabolite is produced by specific microorganisms in the gut, which, so far, are not considered to be pathogenic. These latest findings suggest a microbiome-driven, multi-factorial mechanism for the pathogenesis of PD, including erosion of the gut barrier, production of elevated levels of this previously unknown metabolite, as well as induction and sustainment of (neuro-)inflammatory pathways.

The Espoir-en-tête grant will support our development of a mechanism-based synbiotic formulation, which consists of a mixture of live biotherapeutic bacteria (probiotic) and a dietary formulation (prebiotic), to modulate PD patients' gut microbiomes. We thereby aim to have direct impacts on clinical practice by restoring the metabolic profile and microbial community composition in PD patients' guts and by protecting the intestinal mucus, epithelium and nervous system. This new strategy could pave the way for novel therapeutic approaches for the treatment and prevention of PD.

This research project will be conducted by Professor Paul Wilmes and his team within the Systems Ecology group at the Luxembourg Centre for Systems Biomedicine (LCSB) of the University of Luxembourg.

FR : Développement d'un nouveau traitement ciblé sur les microbiomes pour la maladie de Parkinson

Les symptômes gastro-intestinaux, tels que les ballonnements ou la constipation, précèdent les symptômes moteurs caractéristiques de la maladie de Parkinson, tels que les tremblements, la rigidité ou la lenteur des mouvements, de plusieurs années à plusieurs décennies. Plus récemment révélées, il existe des preuves que l'inflammation entérique et les changements dans la composition et la fonction du microbiome intestinal déclenchent la maladie. L'hypothèse centrale implique des agents pathogènes jusqu'à présent inconnus qui pénètrent dans l'intestin, se propagent via des populations de cellules sensibles et n'affectent le cerveau qu'à des stades ultérieurs.

Notre groupe de recherche a récemment découvert des niveaux élevés d'un métabolite jusqu'alors inconnu dans le microbiome intestinal de patients atteints de la maladie de Parkinson. Ce métabolite est produit par des micro-organismes spécifiques dans l'intestin, qui, jusqu'à présent, ne sont pas considérés comme pathogènes. Les dernières découvertes suggèrent un mécanisme multifactoriel induit par le microbiome pour la pathogenèse de la maladie de Parkinson, y compris l'érosion de la barrière intestinale, la production de niveaux élevés de ce métabolite inconnu, ainsi que l'induction et le maintien de voies (neuro-)inflammatoires.

La subvention Espoir-en-tête soutiendra notre développement d'une formulation symbiotique, qui consiste en un mélange de bactéries biothérapeutiques vivantes (probiotiques) et d'une formulation diététique (prébiotique), pour moduler les microbiomes intestinaux des patients atteints de la maladie de Parkinson. Nous visons ainsi à avoir des impacts directs sur la pratique clinique en restaurant le profil métabolique et la composition de la communauté microbienne dans les intestins des patients parkinsoniens et en protégeant le mucus intestinal, l'épithélium et le système nerveux. Cette nouvelle stratégie pourrait ouvrir la voie à de nouvelles approches thérapeutiques pour le traitement et la prévention de la maladie de Parkinson.

Ce projet de recherche sera mené par le professeur Paul Wilmes et son équipe au sein du Systems Ecology groupe au Luxembourg Centre for Systems Biomedicine (LCSB) de l'Université du Luxembourg.

DE: Entwicklung einer neuartigen, auf das Mikrobiom ausgerichteten Behandlung der Parkinson-Krankheit

Magen-Darm-Beschwerden wie Blähungen oder Verstopfung gehen den charakteristischen motorischen Symptomen der Parkinson-Krankheit wie Zittern, Starrheit oder Bewegungsarmut um Jahre bis Jahrzehnte voraus. Jüngst wurde festgestellt, dass es Hinweise darauf gibt, dass Darmentzündungen und Veränderungen in der Zusammensetzung und Funktion des Darmmikrobioms die Krankheit auslösen. Die zentrale Hypothese geht von bisher unbekanntem Krankheitserregern aus, die über den Darm eindringen, sich über anfällige Zellpopulationen vermehren und erst in späteren Stadien das Gehirn befallen wird. Unsere Forschungsgruppe entdeckte kürzlich erhöhte Spiegel eines bisher unbekanntes Stoffwechselprodukt im Darmmikrobiom von Patienten mit Morbus Parkinson. Dieses Stoffwechselprodukt wird von bestimmten Mikroorganismen im Darm produziert, die bisher als nicht pathogen gelten. Die neuesten Erkenntnisse legen einen mikrobiomgetriebenen, multifaktoriellen Mechanismus für die Pathogenese der Parkinson-Krankheit nahe, einschließlich Erosion der Darmbarriere, Produktion erhöhter Spiegel des bisher unbekanntes Stoffwechselprodukts sowie Induktion und Aufrechterhaltung von (neuro-)inflammatorischen Signalwegen.

Das Esprit-en-tête-Stipendium wird unsere Entwicklung einer mechanismusbasierten synbiotischen Formulierung unterstützen, die aus einer Mischung aus lebenden biotherapeutischen Bakterien (Probiotika) und einer Nahrungsformulierung (Präbiotikum) besteht, um das Darmmikrobiom von Parkinson-Patienten zu modulieren. Unser Ziel ist es, direkte Auswirkungen auf die klinische Praxis zu haben, indem wir das Stoffwechselprofil und die Zusammensetzung der mikrobiellen Gemeinschaft im Darm von Parkinson-Patienten wiederherstellen und den Darmschleim, das Epithel und das Nervensystem schützen. Diese neue Strategie könnte den Weg für neue Therapieansätze zur Behandlung und Prävention der Parkinson-Krankheit ebnen.

Dieses Forschungsprojekt wird von Professor Paul Wilmes und seinem Team innerhalb der Systems Ecology Group am Luxembourg Centre for Systems Biomedicine (LCSB) der Universität Luxemburg durchgeführt.

Espoir-en-tête 2021: PhD David Bouvier, Prof. Dr. Michel Mittelbronn

EN: Profiling the cellular signatures associated to memory decline in Alzheimer's disease

Memory loss is a progressive and irreversible symptom widely overlapping in the most common chronic neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease (AD) and associated dementia. The brain regions responsible for memory formation and consolidation, all connected by a complex neuronal circuitry, are particularly affected in AD. One of them, called the Locus Coeruleus, is located in the brain stem and is mainly composed of neurons that produce noradrenaline. This neurotransmitter is a powerful modulator of the activity of neurons and glial cells. Noradrenaline is also involved in higher brain functions such as memory, attention, anxiety and sleep, all disturbed in AD. The Locus Coeruleus is one of the earliest brain regions to degenerate in AD. Therefore, the progressive depletion of noradrenaline could directly alter synaptic plasticity and the inflammatory responses of glial cells in targeted brain regions. Thus, the dysfunction of the noradrenergic system could promote neurodegeneration and disease progression in memory-associated areas in AD.

This research project aims to decipher the pathological signatures of neuronal and glial cells in the brain region anatomically associated with noradrenaline and the memory process in AD. Understanding these neurodegenerative mechanisms could promote new therapeutic approaches targeting the noradrenaline system as soon as the first symptoms are detected in patients.

This research project will be conducted by Dr David Bouvier and Professor Michel Mittelbronn within the Luxembourg Center of Neuropathology (LCNP) at the Luxembourg Centre for Systems Biomedicine (LCSB) and the Laboratoire National de Santé (LNS).

FR : Décryptage des signatures cellulaires associées au déclin de la mémoire dans la maladie d'Alzheimer

La déclin de mémoire est un symptôme progressif et irréversible que l'on retrouve dans les maladies neurodégénératives chroniques les plus courantes, comme la maladie d'Alzheimer et les démences associées. Les régions du cerveau impliquées dans la formation et le renforcement de la mémoire et reliées par des circuits neuronaux complexes, sont toutes affectées de manière précoce et sévère dans la maladie d'Alzheimer. Une d'entre elles, le Locus Coeruleus, est situé dans le tronc cérébral et se compose principalement de neurones qui produisent de la noradrénaline. Ce neurotransmetteur est un modulateur puissant de l'activité des neurones et des cellules gliales. La noradrénaline est aussi impliquée dans la modulation de la mémoire mais aussi de l'attention, du sommeil et de l'anxiété, autant de fonctions perturbés dans la maladie d'Alzheimer. La dégénérescence précoce et irréversible du Locus Coeruleus entraîne un manque de noradrénaline, qui pourrait altérer directement la plasticité synaptique et les réactions inflammatoires des cellules gliales dans les zones du cerveaux ciblées. Ce dysfonctionnement du système noradrénergique pourrait alors favoriser la neurodégénérescence et la progression de la maladie dans les zones associées à la mémoire dans la maladie d'Alzheimer.

Ce projet de recherche vise à déchiffrer les signatures pathologiques des cellules neuronales et gliales dans la région du cerveau associées à la noradrénaline et au processus de la mémoire dans la maladie d'Alzheimer. La compréhension de ces mécanismes neurodégénératifs pourrait favoriser de nouvelles approches thérapeutiques ciblant le système noradrénaline dès la détection des premiers symptômes chez les patients.

Ce projet de recherche sera mené par le Dr David Bouvier et le Professeur Michel Mittelbronn au sein du Luxembourg Center of Neuropathology (LCNP) du Luxembourg Centre for Systems Biomedicine (LCSB) et du Laboratoire National de Santé (LNS).

DE: Entschlüsselung der zellulären Signaturen, die mit dem Gedächtnisverlust bei der Alzheimer-Krankheit einhergehen

Gedächtnisverlust ist ein fortschreitendes und irreversibles Symptom, das bei den häufigsten chronischen neurodegenerativen Erkrankungen wie der Alzheimer-Krankheit und anderen Demenzformen häufig auftritt. Die Gehirnregionen, die an der Bildung und Speicherung von Gedächtnisinhalten beteiligt und durch komplexe neuronale Schaltkreise miteinander verbunden sind, sind bei der Alzheimer-Krankheit häufig frühzeitig und schwerwiegend betroffen. Der Locus Coeruleus zum Beispiel befindet sich im Hirnstamm und besteht hauptsächlich aus Neuronen, die Noradrenalin produzieren. Dieser Neurotransmitter moduliert die Aktivität von Neuronen und Gliazellen. So steuert Noradrenalin nicht nur das Gedächtnis, sondern auch die Aufmerksamkeit, die Angst und den Schlaf, die bei der Alzheimer-Krankheit allesamt gestört sind. Die frühe und irreversible Degeneration des Locus Coeruleus führt also zu einem Mangel an Noradrenalin, der die synaptische Plastizität und die Entzündungsreaktionen der Gliazellen direkt verändern könnte. Dies würde bedeuten, dass eine Dysfunktion des noradrenergen Systems die Neurodegeneration und das Fortschreiten der Krankheit in gedächtnisassoziierten Bereichen bei der Alzheimer-Krankheit fördern könnte.

Dieses Forschungsprojekt zielt darauf ab, die pathologischen Signaturen von neuronalen und glialen Zellen in der Hirnregion zu entschlüsseln, die anatomisch mit dem Gedächtnisprozess bei der Alzheimer-Krankheit verbunden ist. Das Verständnis dieser neurodegenerativen Mechanismen könnte neue therapeutische Ansätze fördern, die auf das Noradrenalin-System abzielen, sobald die ersten Symptome bei den Patienten festgestellt werden.

Dieses Forschungsprojekt wird von Dr. David Bouvier und Professor Michel Mittelbronn im Rahmen des Luxembourg Center of Neuropathology (LCNP) am Luxembourg Centre for Systems Biomedicine (LCSB) und dem Laboratoire National de Santé (LNS) durchgeführt.