



# CHARCOT STICHTING

## MULTIPLE SCLEROSE OVERWINNEN

Nummer 53  
1<sup>e</sup> semester 2023

## Fundamenteel onderzoek: essentieel om onze doelstellingen te bereiken!

# NIEUWSBRIEF

Charcot Stichting  
Stichting van openbaar nut

Onder de Hoge Bescherming  
van Hare Majesteit de Koningin

Huart Hamoiriaan 48  
1030 Brussel  
Tel.: +32 (0)2 426 49 30  
info@charcot-stichting.org  
NN 468 831 484

Foto: iStock Et Shutterstock  
V. U.: I. Bloem  
Huart Hamoiriaan 48 - 1030 Brussel  
© Charcot Stichting 2022

ONLINE  
GIFT



www.charcot-stichting.org  
BE43 0001 6000 1601



Volg ons op Facebook

### We hebben 4 therapeutische doelstellingen:

**O**ns eerste therapeutisch doel is **het optreden van de ziekte te voorkomen**, door een beter begrip van de genetische vatbaarheidsfactoren en van de omgevingsfactoren die ook nodig zijn om de ziekte te doen uitbreken. Genetische studies verschaffen ons meer inzicht in de mechanismen van de ziekte, afhankelijk van de betrokken genen. Wat omgevingsfactoren betreft, krijgt de besmetting met het Epstein-Barrvirus momenteel de meeste aandacht van de onderzoekers, die willen begrijpen hoe ze het immuunsysteem wijzigt bij personen met aanleg voor MS.

Ons tweede therapeutisch doel is **ziekteopflakkingen te voorkomen**, veroorzaakt door de invasie van het centrale zenuwstelsel door immuuncellen uit het bloed. Welke immuuncellen zijn dat? Wat zijn hun kenmerken? Welke factoren veroorzaken hun activering en hun proliferatie? We beschikken over steeds krachtigere geneesmiddelen om opstoten te voorkomen, maar hun werkingsmechanisme is niet altijd volledig gekend en hun doelwitten zijn waarschijnlijk nog niet voldoende specifiek voor MS.

Ons derde therapeutisch doel bestaat erin **de voortschrijding van de ziekte te verhinderen**, zelfs wanneer er geen opstoten zijn. In het centrale zenuwstelsel zelf is immers een hardnekkige ontsteking ontstaan die tot de degeneratie van zenuwvezels en het afsterven van zenuwcellen leidt. Daarom is een betere kennis vereist van de cellen die verantwoordelijk zijn voor deze chronische ontsteking, en moeten we ze kunnen inactiveren met geneesmiddelen die door de bloed-hersenbarrière in het zenuwstelsel kunnen dringen.

Ons vierde doel is **het herstellen van de bestaande laesies**, en dus het begrijpen en kwantificeren van de demyelinisatie- en remyelinisatiemechanismen, het stimuleren van dat laatste mechanisme, meer in het bijzonder het stimuleren van de oligodendrocyten en hun precursoren die verantwoordelijk zijn voor de synthese van myeline. Dat is meteen het onderwerp van de drie artikels in deze nieuwsbrief van de Stichting.

Zoals u vast hebt begrepen, zijn deze therapeutische doelstellingen steeds duidelijker afgebakend. Om ze te bereiken, zullen echter nog vele analyses nodig zijn, evenals een betere kennis van de complexe mechanismen die verantwoordelijk zijn voor de ziekte. Daarom blijft fundamenteel en translationeel onderzoek zo belangrijk en kan het in ons land enkel ten volle worden gevoerd met de hulp, de steun van al onze donateurs en donatrices.

Prof. Dr. Christian Sindic

Voorzitter





## UW NALATENSCHAP ZAL ONDERZOEKERS HELPEN OM VERDER EN SNELLER TE GAAN

Nadenken over de eigen nalatenschap is niet gemakkelijk. We zouden allemaal graag enige invloed hebben na ons overlijden en zelf beslissen wat er met ons vermogen gebeurt.

Dit is wat Jacqueline ons vertelt: "Naarmate de tijd verstrijkt, kijk ik anders tegen het leven aan. Vandaag ben ik 75 jaar oud, ik heb kleinkinderen en ik wil hen de best mogelijke toekomst geven. Mijn zus lijdt aan multiple sclerose en de hele familie maakt zich daar zorgen over. Het is dus heel logisch dat ik, toen ik nadacht over de overdracht van mijn nalatenschap, in mijn testament een legaat heb opgenomen aan de Charcot Stichting voor onderzoek om multiple sclerose te overwinnen. Zo zet ik de steun voort die ik al verscheidene jaren aan de Stichting geef." Jacqueline B.

Waarom kiezen voor de Charcot Stichting?

- Omdat MS nog steeds ongeneeslijk is, omdat het heel vaak resulteert in een handicap en het leven van duizenden mensen ontwricht.
- Omdat alle inspanningen die we nu kunnen doen, ons dichterbij oplossingen brengen: om de ziekte te stoppen, de schade te herstellen en op een dag de ziekte volledig te overwinnen.
- Omdat, wanneer u ervoor kiest om een schenking of een legaat te doen aan de Charcot Stichting in uw testament, wij ons ertoe verbinden om dit volledig te investeren in MS-onderzoek.

Hebt u nog vragen? Wij zijn er om u in alle discretie te antwoorden.

**"Ik wil mee MS overwinnen en overweeg om vandaag een legaat aan de Charcot Stichting op te nemen in mijn testament."**

- Ik wens gratis informatie te ontvangen  
 Ik wens volledig vrijblijvend telefonisch gecontacteerd te worden  
 Mijn tel.-nr./GSM: .....

Mijn gegevens  Mevr.  Dhr.

Naam: .....

Voornaam: .....

Straat: .....

Nr: ..... Bus: ..... Postcode: .....

Gemeente: .....

E-mail (optioneel): .....

Gelieve deze antwoordbon te sturen in een voldoende gefrankeerde omslag ter attentie van Isabelle Bloem, Charcot Stichting  
Huart Hamoiriaan 48 - 1030 Brussel of via mail naar: [isabelle.bloem@fondation-charcot.org](mailto:isabelle.bloem@fondation-charcot.org)

De Charcot Stichting respecteert de wetgeving betreffende de bescherming van het privéleven. De via deze bon verzamelde informatie zal enkel worden aangewend om u de gevraagde informatie over testamenten en legaten te bezorgen. Raadpleeg onze Privacyverklaring op

[www.charcot-stichting.org](http://www.charcot-stichting.org)

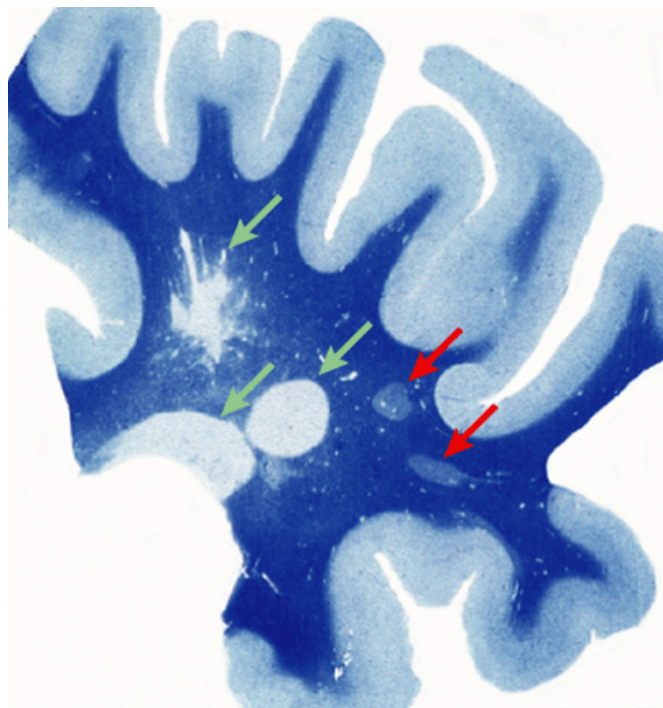


## Remyelinisatie van MS-laesies, het ultieme doel of een illusie?

De myelinelaag rond zenuwvezels is een membraan met een heel bijzondere samenstelling: het bestaat voor 70% uit lipiden en voor 30% uit eiwitten. Die verhouding is vrijwel het omgekeerde van de verhoudingen die we terugvinden in andere celmembranen in het lichaam. Alle membranen zijn zeer gevoelig voor oxidatie, die ze vernietigt. Ontstekingsreacties gaan echter altijd gepaard met de afscheiding van oxiderende stoffen.

### En de shadow plaques?

Vindt er een spontane remyelinisatie plaats in de hersenen van MS-patiënten? Het antwoord is zeker JA. In 1965 wezen de studies van Olivier Périer en Anne Grégoire er al op dat zo'n spontane remyelinisatie kon bestaan. Deze twee Belgische vorsers gebruikten voor het eerst elektronenmicroscopie om MS-laesies te onderzoeken. In 1970 bevestigden John Prineas en zijn collega's definitief dat een dergelijke remyelinisatie mogelijk was. De nieuwe myelinelagen zijn dan wel dunner dan normaal, maar ze zorgen ervoor dat de zenuwimpulsen weer bijna even snel kunnen worden doorgestuurd als vroeger.



© Nature Reviews / Neuroscience

Histologische doorsnede van een fragment van een hersenhelft, verkregen bij autopsie van een MS-patiënt:

in lichtblauw, de hersenschors met wat myeline

in donkerblauw, de compacte myeline van de witte stof

groene pijlen: drie gedemyeliniseerde plaques met duidelijke contouren

rode pijlen: twee gedeeltelijk geremyeliniseerde plaques = "shadow plaques"

Deze geremyeliniseerde laesies noemen we 'fantomplaques' of 'shadow plaques'. Sindsdien hebben verschillende studies aangetoond dat remyelinisatie sterk kan verschillen van persoon tot persoon, en zelfs binnen dezelfde persoon kan de remyelinisatie variëren in verschillende delen van de hersenen. Uit een onderzoek van 51 autopsies bleek dat 60 tot 96% van alle laesies was geremyeliniseerd bij 20% van de patiënten. Er kon ook worden aangetoond dat recente laesies en laesies in de hersenschors vaker en completer geremyeliniseerd werden. Zeer oude laesies rond de hersenkamers of in het cerebellum vertoonden (bijna) geen teken van remyelinisatie. Waarom remyelinisatie anders optreedt bij verschillende personen of in verschillende delen van de hersenen, is momenteel nog onduidelijk.

### Welke factoren remmen de remyelinisatie?

Helaas spelen er erg veel factoren mee die bovendien met elkaar interageren. Dat maakt het moeilijk om de beste therapeutische target te identificeren. Dit zijn enkele factoren:

- de hardnekkigheid van ongemerkte ontstekingen in de buurt van oude laesies, die ook wel 'chronisch actieve ontstekingen' worden genoemd. Dit zijn geactiveerde macrofagen die de myelinelaag rondom de laesie vernietigen, waardoor de diameter van de laesie langzaam toeneemt. Vaak bevatten deze macrofagen zeer toxische ijzeratomen. Ze bevatten ook veel vet en fragmenten van myeline, wat ze in een pro-inflammatoire staat houdt. Ze scheiden oxiderende en neurotoxische stoffen af. Deze ontsteking wordt niet zichtbaar door een injectie van gadolinium tijdens een MRI.
- littekenhypertrofie in astrocyten die de vernietigde myeline vervangen en het hersenweefsel hard en 'sclerotisch' maken.
- een ontarding van zenuwvezels die geen myelinelaag meer hebben, mogelijk vervormd zijn en minder energetische moleculen kunnen produceren.
- de oligodendrocyt-voorlopercellen (OPC) zijn onvoldoende en/of kunnen zich niet differentiëren in volgroeide oligodendrocyten die een nieuwe myelinelaag rond de zenuwvezels kunnen aanmaken.

### Hoe zouden we remyelinisatie kunnen stimuleren?

Uiteraard is het beter om te voorkomen dan te genezen. Eerst en vooral moeten we het ontstaan van nieuwe laesies – en dus nieuwe gedemyeliniseerde zones – voorkomen met onze huidi-

ge ontstekingsremmende medicijnen. Deze medicijnen werken namelijk steeds beter: na toediening van een contrastvloeistof vertonen patiënten die deze medicijnen nemen, ruim 90% minder actieve laesies tijdens een MRI.

De grootste uitdaging van dit moment is om chronische ontstekingen rond oudere laesies af te remmen, met andere woorden om de activiteit van macrofagen af te remmen die zich rond de laesies of op verschillende plaatsen in de hersenen bevinden. Er is ook sprake van een lymfocytenpopulatie die zich over het hele hersenweefsel heeft verspreid. Ook die ontstekingsactiviteit moet worden geremd. Daartoe hebben we medicijnen nodig waarvan een toereikende dosis doorheen de bloed-hersenbarrière tot in het zenuwstelsel kan dringen.

Een tweede uitdaging is het stimuleren van OPC's, zodat die zich kunnen differentiëren in volgroeide oligodendrocyten en nieuwe myelinelagen kunnen produceren. Daarvoor zou het nodig kunnen zijn om factoren te introduceren die de groei of differentiatie stimuleren, zoals genetisch gemodificeerde regulerende lymfocyten, kleine nanodeeltjes of extracellulaire vesikels die zich een weg kunnen banen door de bloed-hersenbarrière of deze barrière kunnen kortsluiten.

Deze remyeliniserende medicijnen moeten in ieder geval heel snel worden toegediend vanaf het begin van de ziekte, samen met de ontstekingsremmers waarover we nu al beschikken, om te voorkomen dat de zenuwvezels afbreken en dat hypertrofie in de astrocyten sclerose veroorzaakt.

Kort samengevat is de remyelinisatie van MS-laesies mogelijk haalbaar. Er wordt veel onderzoek rond gedaan, en in 2023 werden onderzoeksprojecten rond dit onderwerp dan ook veelvuldig bekroond door de Stichting.

*Emeritus professor Christian Sindic, Voorzitter*

▶ De referenties van alle vermelde studies in deze nieuwsbrief zijn op aanvraag verkrijgbaar bij de Charcot Stichting.

Met de steun van





# Hoe myeline en de evolutie ervan visualiseren?

Myeline zorgt voor een snelle overdracht van elektrische signalen via de axonen en geeft ze trofische en nutritionele ondersteuning.

Bij multiple sclerose (MS) is de immuunrespons ontregeld en valt het immuunsysteem de myelinelagen in de hersenen en het ruggenmerg aan. Dit leidt tot geleidelijke beschadiging van de axonen en daaruit volgend verlies van neuronen (de cellen waarvan de axonen de uitlopers zijn). Beschadigde neuronen kunnen de elektrische impulsen, nodig om motorische, zintuiglijke, evenwichts- en andere belangrijke informatie binnen de hersenen en van de hersenen naar de rest van het lichaam te transporteren, niet meer behoorlijk geleiden. Dit verklaart waarom neuronenschade/-verlies de belangrijkste voedingsbodemp is voor de klinische en neurologische handicap bij MS.

“ *Myeline is een speciaal membraan dat axonen omhult en zich als een isolatiemateriaal voor elektrische kabels gedraagt.* ”

In de hersenen en het ruggenmerg wordt myeline gevormd door oligodendrocyten, speciale cellen die hun lipidenrijke celmembraan meermalen rond axonen wikkelen om de myelinelaag te vormen. Na de door ontstekingsreacties veroorzaakte beschadiging van de myeline die meestal in MS-plaques wordt aangetroffen, regenereren oligodendrocyten en hun progenitorcellen soms de voorheen beschadigde myelinelagen in een proces dat 'remyelinisatie' wordt genoemd. De regeneratie van myeline bij MS kan de geleidingsnelheid van de axonen en de metabole ondersteuning verbeteren. Dit voorkomt klinische verergering van de handicap en kan zelfs het herstel van de neurologische functies bevorderen.

*In vivo* monitoring van de demyelinisatie/remyelinisatie (vs. ex vivo observatie van de myelinestatus bij autopsieweefsel) is cruciaal voor de ontwikkeling van nieuwe remyeliniserende geneesmiddelen. Diverse geavanceerde kwantitatieve en semi-kwantitatieve Magnetic Resonance Imaging



(MRI)-technieken lijken mogelijkheden te bieden om het myelinegehalte van MS-plaques weer te geven. Vele van die MRI-technieken missen echter myeline-specificiteit en vergen lange MRI-protocollen die niet overal beschikbaar zijn. Hierdoor zijn ze alleen in gespecialiseerde centra voor MS-onderzoek inzetbaar. Recente literatuur suggereert dat bepaalde gewijzigde T-sequenties bij MRI kunnen worden gebruikt om demyelinisatie en remyelinisatie bij MS te volgen. Ze zouden potentieel kunnen worden aangewend om het myelinegehalte te meten en patiënten te stratificeren in op MRI gebaseerde klinische proeven. Samen met andere T1-relaxometrie-technieken is T1-mapping misschien wel de methode die het dichtst bij daadwerkelijke toepassing in de klinische praktijk staat. T1-sequenties zijn namelijk het meest geschikt om de normale anatomie van de hersenen te onderzoeken. Naast MRI biedt beeldvorming met positronemissietomografie (PET) de unieke mogelijkheid om specifiek het myelinegehalte te volgen met behulp van radiotracers die rechtstreeks aan myeline binden. PET-beeldvorming is echter vrij invasief, duur en niet beschikbaar in de grote meerderheid van de wereldwijde MS-centra.

Samengevat kan myeline bij MS vandaag vrij nauwkeurig worden gevisualiseerd, maar vaak zijn hiervoor gespecialiseerde beeldvormingstechnieken nodig die niet op grote schaal beschikbaar zijn. In de nabije toekomst moeten de beeldvormingsprotocollen in de verschillende MS-centra worden gestandaardiseerd, om de ontwikkeling van neuroprotectieve en remyelinisatiestrategieën voor MS-patiënten te vergemakkelijken.

*Prof. Dr. Pietro Maggi, UCLouvain*

“ *Steun vandaag het onderzoek en draag zo bij tot het vinden van oplossingen* ”

ONLINE  
GIFT



[www.charcot-stichting.org](http://www.charcot-stichting.org)



# Remyelinisatie meten

## De werking van het centrale zenuwstelsel (CZS) meten met event-related potentials

Bij MS-patiënten wordt de werking van verschillende zenuwbanen in het CZS verstoord. Een van de voornaamste kenmerken van de ziekte is demyelinisatie, en dat symptoom wordt zeer snel gevolgd door een beschadiging van de zenuwvezels (axonopathie). In de acute fase wordt de impulsgeleiding geblokkeerd, wat de overdracht van zenuwprikkels vertraagt, en het is moeilijk om de beschadiging van de zenuwvezels te detecteren. Aangezien de impulsgeleiding verandert in de tijd, kunnen we met bepaalde zaken rekening houden. Dankzij neurofysiologische technieken (event-related potentials, of ERP's) kunnen we parameters meten om de impulsgeleiding te analyseren in verschillende centrale zenuwbanen, zowel afferente (richting de hersenschors) als efferente (richting het ruggenmerg).

In de afgelopen jaren werden behandelingen getest op mensen met medicijnen die de zenuwen kunnen beschermen of die zenuwvezels die beschadigd zijn door het ontstekingsproces, kunnen remyeliniseren. Deze tests zijn het resultaat van studies op dieren die inflammatoire of niet-inflammatoire demyelinisatie vertoonden. Door de ontsteking te remmen met de medicijnen waarover we vandaag reeds beschikken, zal een natuurlijke remyelinisatie plaatsvinden, wat kan verklaren waarom de werking van het zenuwstelsel deels zal verbeteren.

Er zijn erg veel parameters die een invloed hebben op de nauwkeurigheid van de meettechnieken die gebruikmaken van ERP's. Om deze methodiek in de praktijk toe te passen op een groep patiënten met ontstekingsletsels waarvan de ernst en de locatie sterk kunnen variëren, moet ze gestandaardiseerd worden.

## Visuele ERP's worden het vaakst gebruikt

In theorie zouden we alle neurofysiologische onderzoeksmethodes kunnen gebruiken om remyelinisatie te meten. Maar hoe ingewikkelder de uitgeteste methode en hoe meer mogelijk

aangetaste niveaus van het zenuwstelsel in acht worden genomen (hersenen, hersenstam, ruggenmerg), hoe groter de kans dat de resultaten zo variabel zijn dat het onderzoek geen reële voordelen oplevert voor individuele patiënten.

“Daarom worden vooral de optische zenuwbanen onderzocht om remyelinisatie te meten, want die worden erg vaak aangetast bij MS.

De ziekte kan de oogzenuw zelf hebben aangetast, maar ook de zenuwbanen die ermee verbonden zijn (de gezichtsstraling).

Deze ERP's zijn een van de eerste die meer dan 50 jaar geleden werden geobserveerd. Hiermee kunnen we registreren welke elektrische reacties er in de occipitale kwab plaatsvinden wanneer het netvlies op een eenvoudige manier wordt gestimuleerd in een klein deel van het gezichtsveld. Dankzij de recentere multifocale ERP's (mfERP's) kunnen we veel nauwkeurigere metingen uitvoeren, omdat we een groter deel van het gezichtsveld kunnen stimuleren en de activiteit in de occipitale kwab veel beter kunnen kwantificeren. MfERP's werden reeds gebruikt in bepaalde studies waarbij de impact van remyelinisatiestimulerende medicijnen werd gemeten.

## Remyelinisatie meten met ERP's

Opicinumab (een LINGO-1-remmer die de ontwikkeling van oligodendrocyten tegenhoudt) vertoonde deels gunstige resultaten via deze techniek.

Ook Clemastine (een antihistaminicum) bleek een positief effect te hebben op de remyelinisatie van optische zenuwbanen op basis van neurofysiologische meettechnieken.

Er zijn onderzoeken aan de gang rond verschillende strategieën om remyelinisatie te stimuleren (VISIONARY-MS voert tests uit met



WE STEUNEN MS-ONDERZOEK. EN U?  
ELKE DONATIE IS EEN STAP NAAR DE OPLOSSING



[www.charcot-stichting.org](http://www.charcot-stichting.org)  
BE43 0001 6000 1601



# Charcot Fonds 2023

nanodeeltjes en CCMR test de combinatie van Metformine en Clemastine) bij patiënten met chronische letsels veroorzaakt door MS.

Het is belangrijk om een onderscheid te maken tussen de reactie van het CZS op acute aandoeningen (zoals een zenuwontsteking) en chronische situaties. De farmacokinetiek van een medicijn is een cruciale factor om in acht te nemen wanneer we analyseren welk effect het heeft in de beginfase, aangezien het werkingsmechanisme volledig anders kan zijn in chronische, onveranderlijke situaties. In de toekomst zullen we waarschijnlijk verschillende meettechnieken (functionele en neurofysiologische metingen, maar ook scans) moeten combineren om een beter beeld te krijgen van de werkelijke impact van medicijnen die het CZS helpen te herstellen.

Om samen te vatten zijn neurofysiologische technieken vandaag erg nuttig om functionele storingen te meten die gelinkt zijn aan letsels veroorzaakt door MS. Met deze technieken kunnen storingen in de impulsgeleiding in verschillende zenuwbanden worden gekwantificeerd. Optische zenuwimpulsen zijn het eenvoudigst te onderzoeken en bewezen hun nut tijdens tests met medicijnen die remyelinisatie kunnen stimuleren.

*Professor Dominique Dive, UZ Sart-Tilman, Luik*



De jury van het Charcot Fonds 2023 heeft 12 projecten geselecteerd die werden geleid door universiteitsteams uit het hele land. Het aan hen toegekende budget bedraagt 621.824 euro. **De helft van deze onderzoeksprojecten is gericht op remyelinisatie.** Het ontcijferen en beheersen van de herstelprocessen van deze myeline zou een enorme vooruitgang betekenen.

Om MS te overwinnen, is het noodzakelijk om de mechanismen van de ziekte beter te begrijpen. In de universitaire laboratoria en in de onderzoekscentra zijn de budgetten voor het onderzoek naar multiple sclerose beperkt. Ieder jaar wenden de onderzoeksteams zich daarom tot de Charcot Stichting.

Vooruitgang in onderzoek vereist expertise en middelen.

**“ We hebben de expertise, help ons de middelen te verschaffen. Laten we samen investeren om multiple sclerose te verslaan.**

De Charcot Stichting is de enige onafhankelijke organisatie die enkel fundamenteel onderzoek naar multiple sclerose in België ondersteunt. Bekijk alle onderzoeksprojecten op:

[www.charcot-stichting.org](http://www.charcot-stichting.org)

## 20 KM DOOR BRUSSEL – 28 MEI 2023



Loop mee met het team van de Charcot Stichting om onderzoeksdagen te financieren.

SCHRIJF U HIER IN



**7 EURO PER MAAND / 1 JAAR  
= 1 DAG BAANBREKEND ONDERZOEK**

Met een doorlopende opdracht aan uw bank van 7 euro per maand / 1 jaar maakt u een aanwijsbaar verschil voor het onderzoek naar MS

**BE43 0001 6000 1601**



Iedere gift vanaf 40 euro per jaar geeft u recht op een fiscaal attest.

