



CHARCOT STICHTING

MULTIPLE SCLEROSE OVERWINNEN

Nummer 55
1^e semester 2024

Live vanaf het onderzoeksfront

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 & Shutterstock
V. U.: I. Bloem
Huart Hamoiriaan 48 - 1030 Brussel
© Charcot Stichting 2024

ONLINE
GIFT



www.charcot-stichting.org
BE43 0001 6000 1601



Volg ons op Facebook

In deze nieuwsbrief vindt u twee artikels van twee wetenschappers die al meermaals werden gesteund door het Charcot Fonds: professor Bieke Broux en professor Anne des Rieux.

Bieke Broux beschrijft de complexiteit van het immuunsysteem en de verstoringen die leiden tot de ontwikkeling en progressie van MS. Algemeen kunnen de cellen van het immuunsysteem worden verdeeld in drie categorieën, met name T-lymfocyten, B-lymfocyten en myeloïde cellen. Het is echter gebleken dat elke categorie op haar beurt bestaat uit meerdere subpopulaties. Sommige daarvan zijn ontstekingsbevorderend, terwijl andere juist ontstekingen verminderen en onder controle houden. In deze jungle van immuuncellen is het bijgevolg erg moeilijk om de activiteit van elke subgroep te ontleden en te achterhalen of ze gunstige dan wel schadelijke of auto-immune effecten hebben. Hoopvol is de ontdekking van regulerende T-lymfocyten, die niet alleen het immuunsysteem als geheel reguleren, maar ook een herstellend effect hebben op bestaande gedemyeliniseerde laesies. Dit is waar celtherapie in beeld komt: regulerende T-lymfocyten van een patiënt proberen af te nemen en te selecteren, ze laten vermeerderen en activeren en ze vervolgens opnieuw bij dezelfde persoon inspuiten. De weg is nog lang, maar de hoop is groot.

Bovendien dringen de meeste middelen die momenteel bij MS worden gebruikt, niet door tot in de hersenen en hebben ze geen directe werking op de immuuncellen die daar al aanwezig zijn. Lemtrada, Tecfidera, Copaxone, Aubagio, bèta-interferonen, Tysabri, Ocrevus, Kesimpta en andere hebben dus geen bewezen significante activiteit in de hersenen. Alleen Mavenclad en de sfingosine-1-fosfaat receptormodulatoren (Gilenya, Zeposia, Ponvory, Mayzent) dringen het zenuwstelsel binnen en hebben daar een direct positief effect. Het is daarom erg belangrijk om de overdracht van geneesmiddelen naar de hersenen te verbeteren. Een methode kan het gebruik zijn van nanopartikels en nasale toediening via het olfactorische membraan. Dit is immers veel doorlaatbaarder dan de bloed-hersenbarrière. Anne des Rieux licht haar huidige onderzoek op dit gebied toe.

Deze twee artikelen houden rechtstreeks verband met het baanbrekende onderzoek dat in België wordt uitgevoerd dankzij uw steun en loyaliteit. Ik wens u veel leesplezier.

Prof. Dr. Christian Sindic

Voorzitter



Een jungle van immuuncellen: kunnen regulerende T-cellen een oplossing bieden?

Multiple sclerose: hersenletsels die worden veroorzaakt door een afwijkende immuunreactie tegen het hersenweefsel, myeline genaamd. Dit weten we al tientallen jaren; waarom hebben we dan nog steeds geen geneesmiddel gevonden?

De recente technologische vooruitgang leerde ons dat het immuunsysteem nog ingewikkelder is dan we al dachten. Vijftien jaar geleden, aan het begin van mijn carrière, geloofden we dat T-cellen (een type witte bloedcel) de voornaamste oorzaak van MS waren en dat ze of ontstekingsbevorderend, of ontstekingsremmend waren. Nu weten we dat er zelfs binnen de T-cel populatie tientallen, zo niet honderden subgroepen en stadia bestaan. We weten ook dat één T-cel zowel ontstekingsbevorderende als -remmende moleculen kan produceren, wat het nog complexer maakt. Als je bovendien bedenkt dat andere soorten immuuncellen (B-cellen, NK-cellen, neutrofielen, macrofagen, dendritische cellen enz.) ook nog een rol blijken te spelen bij MS, wordt het helemaal een ondoordringbare jungle.

Gelukkig zijn onze wetenschappelijke en therapeutische instrumenten ook geëvolueerd. Op dit moment kunnen we ongekend diep inzoomen op het immuunsysteem van één persoon, zelfs op het niveau van één cel. Bovendien kunnen we kijken naar de interacties tussen al die verschillende immuuncellen en hun manier van communiceren beginnen te begrijpen. Daarnaast hebben recente successen op het gebied van celgerichte therapie, zoals antilichamen die B-cellen uitscheiden, ons veel geleerd over de immunologie van MS.

Ondanks het succes van de huidige behandelingen werken de meeste echter niet bij elke MS-patiënt. Ze zijn evenmin in staat om de progressie van de ziekte te voorkomen. Dit kan verschillende redenen hebben. Ten eerste zorgen de momenteel goedgekeurde behandelingen niet voor herstel van de beschadigde hersenen. Naarmate mensen ouder worden, wordt het vermogen van de hersenen om zichzelf te herstellen aangestast. Toegebrachte hersenschade kan bijgevolg niet meer worden hersteld. Ten tweede stelden onderzoekers vast dat er een 'stille progressie' of 'progressie onafhankelijk van terugvalactiviteit' (PIRA) bestaat. Deze lijkt te worden aangedreven door voortdurende schade aan hersencellen in de grijze stof. Tot slot kunnen de bestaande behandelingen de immuuntolerantie niet herstellen, wat betekent dat de uitlokkende gebeurtenis niet wordt aangepakt.

De afgelopen jaren kreeg celtherapie steeds meer aandacht op medisch gebied. CAR-T-celtherapie maakt bijvoorbeeld gebruik van de lichaamseigen T-cellen. Ze worden genetisch gemodificeerd in het laboratorium en vervolgens bij de patiënt teruggeplaatst. Dit type therapie is nu goedgekeurd voor B-celmyeloom en wordt onderzocht voor verschillende andere soorten kanker. Op het gebied van auto-immuniteit keken onderzoekers naar de zogenaamde regulerende T-cellen (Tregs) als een mogelijke uitweg uit de immunologische jungle. Tregs zijn van nature uitgerust om immuunreacties te temperen, maar ze zijn minder functioneel bij mensen met MS.



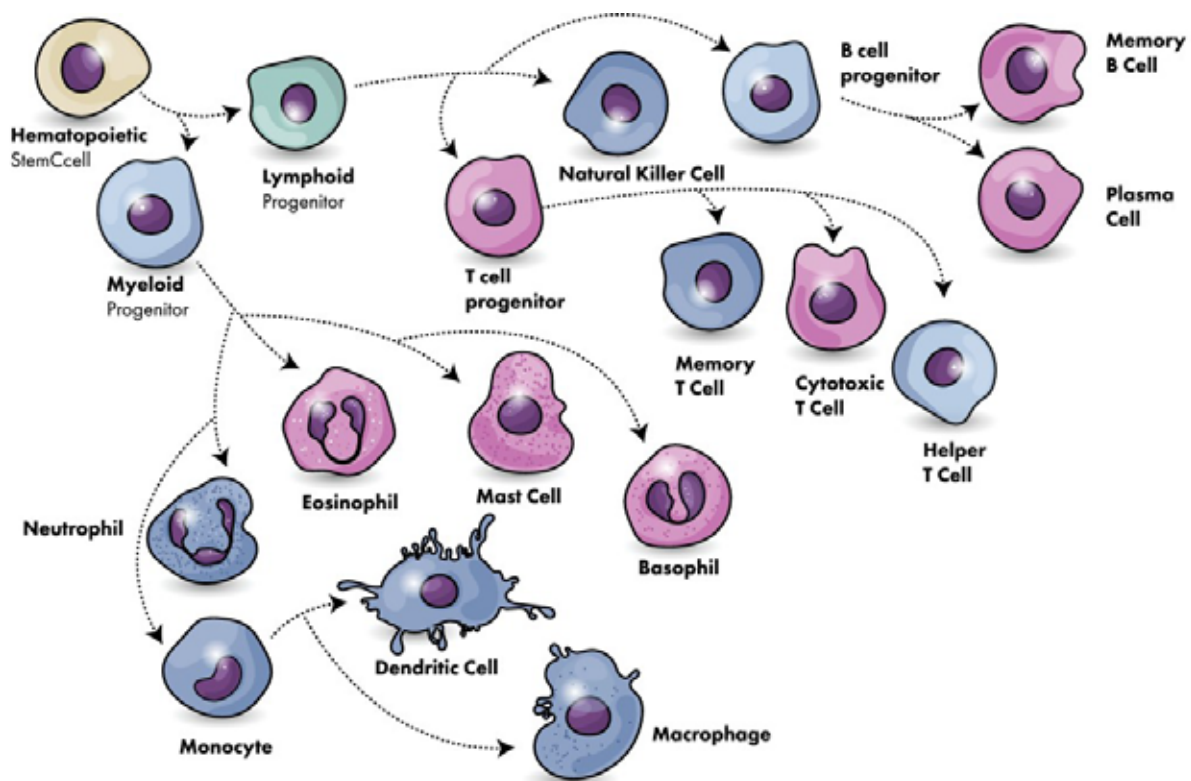
**7 EURO PER MAAND / 1 JAAR
= 1 DAG BAANBREKEND ONDERZOEK**

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.



Immune Cells

“ Tregs zijn ook in staat om weefselherstel te induceren en, nog belangrijker, de myeline in de hersenen te herstellen!

De afgelopen jaren ontdekten onderzoekers een nieuwe functie van Tregs. Bijzonder is dat deze cellen ook in staat zijn om weefselherstel te induceren en, nog belangrijker, de myeline in de hersenen te herstellen! Deze ontdekking heeft een hernieuwde interesse in deze cellen opgewekt, meer specifiek in het idee om ze te gebruiken als celtherapie. In theorie zouden functio-

nele Tregs de immuuntolerantie van iemand met MS herstellen. De aanvallen op de hersenen houden op en het herstel van beschadigd hersenweefsel wordt ondersteund.

Natuurlijk is er nog een lange weg te gaan tussen theoretische genezing en een daadwerkelijke behandeling. Ten eerste moeten we ervoor zorgen dat de Tregs die we bij een patiënt terugplaatsen, functioneel zijn en dat blijven wanneer ze zich in het lichaam bevinden. Ons laboratorium ontdekte namelijk onlangs dat Tregs veranderen en disfunctioneel worden wanneer ze de bloed-hersenbarrière passeren, de toegangspoort tot de hersenen. Daarnaast moeten we rekening houden met veiligheid, specificiteit en andere zaken. Wereldwijd wordt momenteel



onderzoekt of genetische modificatie van Tregs haalbaar is om deze problemen aan te pakken.

Samengevat: recente technologische en therapeutische vorderingen hebben de uiterst complexe aard van het immuunsysteem blootgelegd. We leren nog steeds bij over wat er misgaat bij mensen met MS. Tregs hebben een groot potentieel om een behandeling van de volgende generatie voor MS te worden, gezien hun intrinsieke vermogen om immuuntolerantie te herstellen en weefselherstel in de hersenen te bevorderen.

Prof. **Bieke Broux**, Universiteit Hasselt

Met de steun van



Opmerking: nieuwe belastingbepalingen voor de aftrekbaarheid van donaties in 2024.

In december 2023 werd de **verplichting opgelegd om het identificatienummer van het Rijksregister (NN)** van de schenkers (NN op de achterkant van de identiteitskaart) bij de elektronische neerlegging via Belcotax toe te voegen aan fiche 281.71, vanaf aanslagjaar 2025, dus voor **giften vanaf 1 januari 2024**.

- Als u een online-donatie doet, kunt u uw NN invullen in het daarvoor bestemde veld op het formulier.
- Als u een gewone bankoverschrijving doet en een belastingcertificaat wilt ontvangen, stuur ons dan uw NN via e-mail naar info@fondation-charcot.org

Bij voorbaat dank voor uw medewerking.

VERTROUWEN EN GELOVEN IN DE TOEKOMST

Steun het MS-onderzoek en neem een legaat aan de Charcot Stichting op in uw testament. U stelt onderzoekers in staat om verder en sneller te gaan.

En u zult een aanzienlijke positieve impact hebben op het leven van duizenden MS-patiënten.

De Charcot Stichting is de enige onafhankelijke organisatie in België die uitsluitend **fundamenteel onderzoek naar multiple sclerose** steunt.

We beschikken over de expertise van onderzoekers. Laten we vertrouwen hebben in de toekomst, zodat onderzoek MS kan verslaan.

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 dichter brengen bij oplossingen: 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.

Isabelle Bloem, Charcot Stichting
Huart Hamoiriaan 48 – 1030 Brussel
isabelle.bloem@fondation-charcot.org



Hoe krijgen we therapeutische moleculen in de hersenen?

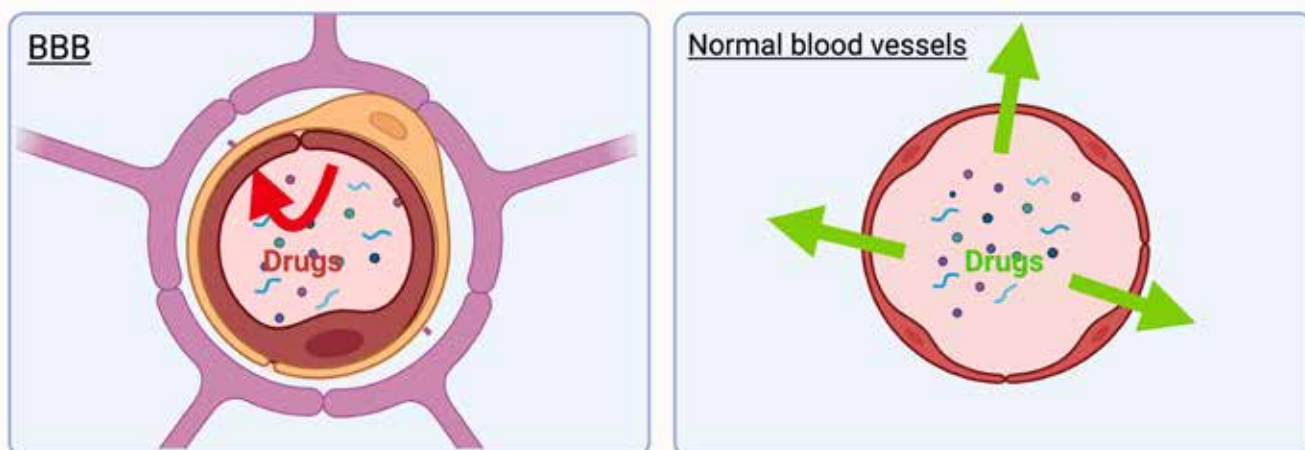
Een van de beperkingen bij de ontwikkeling van geneesmiddelen voor de behandeling van MS (of andere neurologische aandoeningen) is de beperkte toegang van therapeutische moleculen tot het centrale zenuwstelsel.

Dit wordt immers beschermd door de bloed-hersenbarrière (BHB), die voorkomt dat toxische moleculen de hersenen kunnen bereiken. Daarbij wordt echter ook de accumulatie van geneesmiddelen in therapeutische doses in de hersenen beperkt. De BHB is in feite een barrière rond de bloedvaten die de hersenen van bloed voorzien. Ze voorkomt dat vreemde moleculen die in het bloed circuleren het centrale zenuwstelsel binnendringen.

Sommige moleculen kunnen wel langs de BHB komen, vooral als ze klein zijn, goed oplosbaar in vetten (lipofielen) en weinig geïoniseerd. Bij de meeste moleculen met een hoog therapeutisch potentieel worden de ontwikkeling en overdracht naar patiënten echter beperkt omdat ze moeilijk door de BHB kunnen dringen.

Daarom werken heel wat onderzoekers aan methoden om de toegang van geneesmiddelen tot de hersenen te verbeteren.

Sommige strategieën zijn vrij ingrijpend (rechtstreekse injectie in de hersenen), maar niet geschikt voor chronische ziekten zoals MS. Een meer aanvaardbare optie is om de BHB tijde-



Figuur 1: verschil tussen BHB-bloedvaten (BBB in het Engels) en normale bloedvaten in de rest van het lichaam. Gemaakt met Biorender.com

lijk te openen met behulp van een hypertone oplossing of een fysisch hulpmiddel zoals gericht ultrageluid. Deze methoden zijn echter niet erg precies omdat ze de BHB openen voor alle moleculen die in het bloed aanwezig zijn, ook toxische.

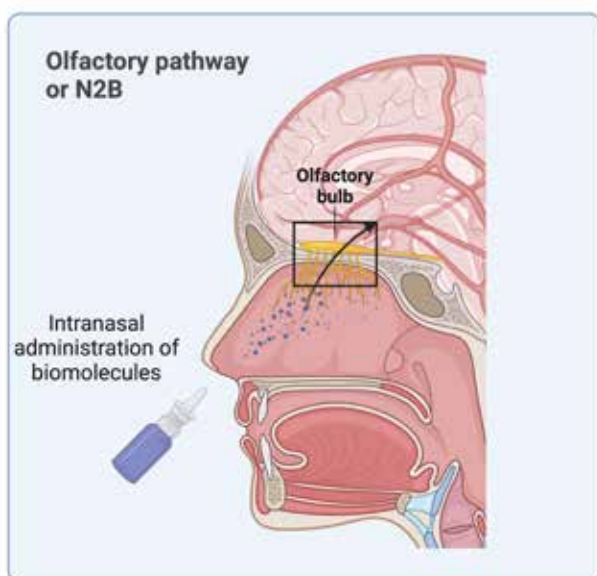
Als alternatief ontwikkelden de onderzoekers strategieën die gebruikmaken van de natuurlijke mechanismen van het lichaam om essentiële elementen aan te leveren die de hersenen nodig hebben, zoals glucose, aminozuren of insuline. De stoffen worden vanuit het bloed naar de hersenen gebracht via 'transporters' of via specifieke receptoren op het oppervlak van bloedvaten in de BHB. Het is bijvoorbeeld mogelijk om de therapeutische molecule zo te wijzigen dat het lichaam ze als een van deze elementen beschouwt en voorbij de BHB vervoert. Hiervoor moet de molecule chemisch worden gemodificeerd

zonder de therapeutische werking te veranderen. Dit is echter niet altijd mogelijk en moet voor elke molecule afzonderlijk worden geoptimaliseerd.

Een andere optie is de beoogde molecule inkapselen in een nanopartikel. Dit zijn kleine bolvormige deeltjes van nanogrootte (meestal tussen 100 en 200 nm) die een hele reeks moleculen kunnen dragen. Het oppervlak van nanopartikels kan worden aangepast, zodat ze in interactie gaan met de receptoren of transporters die aanwezig zijn in de bloedvaten van de BHB. Het voordeel is dat de partikels kwetsbare therapeutische moleculen beschermen, ze oplossen als ze niet in water oplosbaar zijn en het transport ervan vergemakkelijken. Daarnaast is er geen risico dat de molecule wordt geïnactiveerd, waar dit bij directe modificatie wel het geval is. Eens het nanopartikel of

het oppervlak ervan is gemodificeerd, kan het bovendien voor vrijwel elke molecule worden gebruikt als transportmiddel.

Een laatste mogelijkheid is om de toedieningsweg van de molecule aan te passen. De meeste geneesmiddelen worden oraal of intraveneus toegediend. Om te voorkomen dat de molecule wordt tegengehouden door de BHB, kan nasale toediening via het olfactorische slijmvlies - Nose-to-Brain of N2B - een alternatief zijn. Deze methode is niet-invasief. De molecule kan door het olfactorische slijmvlies dringen en direct de hersenen bereiken.



Figuur 2: niet-invasieve toediening van geneesmiddelen via de neus langs het olfactorische slijmvlies. De moleculen kunnen door het slijmvlies dringen en de hersenen rechtstreeks bereiken zonder langs de BHB te moeten. Gemaakt met Biorender.com

Natuurlijk zijn er ook beperkingen, zoals de doorgang via het neusslijmvlies (waardoor het geneesmiddel in de bloedbaan terechtkomt). De uitwerking van deze toedieningsweg krijgt echter steeds meer aandacht. Er worden bijvoorbeeld neus-sprays ontwikkeld die een preferentiële toediening in het olfactorische gebied mogelijk maken (Optinose™). Daarnaast wordt er gewerkt aan de samenstelling van het geneesmiddel, zodat het gemakkelijker door de olfactorische barrière kan dringen. Een voorbeeld hiervan zijn de nanopartikels.

Prof. Anne des Rieux,
Louvain Drug Research Institute, UCLouvain

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

PS. Meer informatie over dit onderwerp vindt u in een recent gepubliceerd overzicht van nieuwe strategieën voor het toedienen van geneesmiddelen bij MS (<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2023.10.052>).



Multiple sclerose overwinnen
Steun het MS-onderzoek
Steun de Charcot Stichting



BE43 0001 6000 1601

