



CHARCOT STICHTING

**MULTIPLE SCLEROSE OVERWINNEN
DOOR HET ONDERZOEK**

Nummer **37**
Mei 2015

Woord van de voorzitter De Charcot Stichting start nieuw hoofdstuk in haar geschiedenis

NIEUWSBRIEF

Charcot Stichting
Stichting van openbaar nut

Huart Hamoiriaan, 48
1030 Brussel

Tel.: 02/426.49.30
Fax: 02/426.00.70
info@charcot-stichting.org
NN 468 831 484

www.charcot-stichting.org
BE34 6760 9000 9090

© Caïra édition
Verantwoordelijke uitg: I. Bloem
Huart Hamoiriaan, 48 - 1030 Brussel

Dr. Richard Gonsette overleed op 8 november 2014 onverwacht in zijn woning, tijdens het lezen van onderzoeksprojecten die waren voorgelegd aan de Belgische Charcot Stichting, waarvan hij de voorzitter-oprichter was. Hij werd 85.

Na het behalen van zijn diploma aan de Katholieke Universiteit Leuven, in 1954, trok Richard Gonsette naar Montpellier (Frankrijk) om er zich te gaan toeleggen op de neurochirurgie. Bij zijn terugkeer in België werkte hij als neurochirurg in Brussel, maar verrichtte hij ook experimenteel onderzoek naar de bloed-hersenbarrière. Hij wijdde een aggregatiethesis aan dit thema, dat zijn interesse voor multiple sclerose wekte en zijn beroepsloopbaan grondig wijzigde.

Hij werd samen met Prof. Herwig Carton medebestuurder van het Nationaal Multiple Sclerose Centrum in Melsbroek, en Voorzitter van de Belgische Studiegroep voor MS. Nog belangrijker was dat hij aan de basis lag van de Belgische Charcot Stichting, een liefdadigheidsorganisatie die fondsen inzamelt voor de steun aan fundamenteel en klinisch onderzoek naar MS in België. De Charcot Stichting kan nu jaarlijks 4 tot 6 onderzoeksteams steunen.

Richard Gonsette was ook een pionier in het gebruik van immunosuppressiva bij de behandeling van MS. Reeds in 1977 publiceerde hij in de Journal of Neurology een artikel met als titel "Intensive immunosuppression with cyclophosphamide in MS". Hij droeg in grote mate bij tot de opname van mitoxantrone in ons therapeutisch instrumentarium, met de publicatie van de resultaten van het MIMS-onderzoek (Mitoxantrone in Multiple Sclerosis) in 2002.

Richard Gonsette gaf blijk van een onverzadigbare intellectuele nieuwsgierigheid, een enorme toewijding en onbuigzame integriteit. De hele Belgische en internationale MS-gemeenschap zal hem missen.

Een bladzijde in de geschiedenis van de Charcot Stichting is omgedraaid, maar trouw aan het engagement en de visie van onze oprichter zijn we al aan een nieuw hoofdstuk begonnen.

Voor de Stichting had hij graag nog een vernieuwde website en Nieuwsbrief gezien, dat is intussen gebeurd.

De Charcot Stichting zal haar opdracht verder ontwikkelen om het onderzoek naar Multiple Sclerose in België te bevorderen.



Prof. **Christian Sindic**
Voorzitter



ONDERZOEK

Het blijvende raadsel van de oligoclonale banden

Dit onderzoek moet een beter inzicht verschaffen in de oorsprong en vooral de pathogene werking van deze oligoclonale banden in het cerebrospinaal vocht van MS-patiënten die al ruim 50 jaar geleden werden ontdekt.

In 1948 toonden de Amerikaanse onderzoeker Kabat en zijn medewerkers (Columbia University, New York) voor het eerst aan dat het aantal immunoglobulinen (dit zijn de eiwitten die overeenstemmen met al onze antilichamen) was toegenomen in het cerebrospinale vocht van MS-patiënten en bij patiënten met neurosyfilis. Op basis van deze vaststelling kon multiple sclerose definitief worden ondergebracht bij de ontstekings- en immuunziekten. In het begin van de jaren 60 toonden de Professoren Lowenthal uit Antwerpen en Laterre uit Leuven aan dat deze stijging van het gehalte aan immunoglobulinen zich vertaalde in de aanwezigheid van zgn. oligoclonale banden die specifiek zijn voor het cerebrospinale vocht en niet in het serum van de patiënt zitten. De term "oligocloonaal" werd geïntroduceerd door Prof. Laterre en werd daarna de internationaal erkende benaming. "Oligo" betekent in het Grieks "enkele" en "clonaal" betekent een oorsprong beperkt tot enkele klonen van lymfocyten die de barrière tussen het bloed en het cerebrospinale vocht hebben doorbroken en op die manier in de hersenen en het centrale zenuwstelsel zijn gedrongen.

Antistofwerking

Vandaag hebben we nog geen zicht op de antistofwerking van de meeste van deze oligoclonale banden en op de eventueel pathologische rol die ze hebben of zouden kunnen hebben in het proces van multiple sclerose. We weten dat deze banden voortkomen uit zogenaamde plasmocyten die aanwezig zijn in de hersenen, soms in de vorm van ectopische lymfoïde knopen, omdat ze in principe niet in normale hersenen zitten. Een minderheid van deze oligoclonale banden werken als antistof tegen verschillende neurotrope virussen zoals mazelen, rodehond, bof, waterpokken-zona... Van de meeste is echter de antistofwerking nog steeds onbekend.

Deze afwijking is dus vooral interessant om de diagnose van multiple sclerose te stellen, want ze komt met de huidige technieken voor bij ongeveer 95% van de patiënten die aan de ziekte lijden. Ze is aanwezig vanaf het begin van de ziekte en zal meestal nooit verdwijnen tijdens de evolutie ervan. Wanneer deze banden aanwezig zijn bij het eerste klinische teken, hebben ze een voorspellende waarde voor een 2e opflakking en dus voor de overgang naar klinisch zekere multiple sclerose. De vormen zonder of met een heel klein aantal oligoclonale banden worden meestal beschouwd als goedaardiger en gaan gepaard met een kleine atrofie van de hersenschors. De aanwezigheid

van deze banden is echter een voorspellende factor voor een snellere evolutie met een zwaardere handicap van de ziekte.

De huidige behandelingen maken tot dusver geen einde aan de productie van deze oligoclonale banden. Eén heel recent onderzoek heeft echter aangetoond dat bij 24 MS-patiënten die werden behandeld met Tysabri, de oligoclonale banden bij 55 % van hen volledig en bij 27 % gedeeltelijk verdwenen waren. Deze resultaten vragen om bevestiging bij een groter aantal patiënten.

Genetische factoren

Ten slotte is de synthese van deze oligoclonale banden in het cerebrospinale vocht afhankelijk van genetische factoren. Dit werd onlangs aangetoond door een werk van An Goris van de KUL, deels gesubsidieerd door de Charcot Stichting. Deze auteurs maakten een analyse van 3026 stalen cerebrospinaal vocht uit de hele wereld. Deze eerste analyse werd overgedaan op 3891 andere stalen, met het oog op een bevestiging van de resultaten die met de eerste reeks bekomen waren. Hieruit blijkt dat er een erg significante correlatie is tussen de productie van deze oligoclonale banden en genen die vatbaar zijn voor multiple sclerose, waarvan het ene op chromosoom 6 zit en het andere op chromosoom 14. Dit onderzoek zal misschien een beter inzicht verschaffen in de oorsprong en vooral de pathogene werking van deze oligoclonale banden die ruim 50 jaar geleden ontdekt werden.

Prof. Christian Sindic



CSF" is de Engelse term voor cerebrospinaal vocht, "SER" betekent serum. In stalen 2 en 3 bevat het cerebrospinale vocht talrijke oligoclonale banden die niet in het serum zitten. Stalen 1, 4 en 5 zijn daarentegen normaal.

DE CHARCOT STICHTING

Middelen voor het onderzoek



Prof. An Goris getuigt over het belang van de subsidies van de Charcot Stichting.

"Multiple sclerose (MS), een neurologische ziekte, een ziekte van het afweersysteem, een enigmatische ziekte waarover nog te weinig geweten is... Vanuit onze gezamenlijke drijfveer om deze ziekte beter te begrijpen én te kunnen behandelen, besloten Prof. Bénédicte Dubois en ik de handen in elkaar te slaan en samen aan de KU Leuven een onderzoeksgroep voor MS op te richten. Terwijl Bénédicte naar Londen trok voor een klinische MS specialisatie, werkte ik twee jaar bij Prof. Alastair Compston in Cambridge om meer te leren over het onderzoek dat we ook hier wilden voeren. MS is géén erfelijke ziekte, maar er speelt wel een erfelijke aanleg, zoals voor zwaarlijvigheid of suikerziekte. Die aanleg wordt gevormd door de combinatie van vele erfelijke factoren in samenspel met omgevingsfactoren en onderzoek hiernaar vormt een basis om de ziekte beter te begrijpen. Bij mijn terugkeer in Leuven bouwden we stukje bij beetje ons laboratorium op, met de eerste medewerkers. Eerst mochten we een hoekje innemen bij een andere onderzoeksgroep, maar in 2010 stonden we op eigen benen. Alleen ontbrak ons nog apparatuur om ons onderzoek verder te kunnen uitbouwen. Ik klopte daarom aan bij de Charcot Stichting. Met succes, in januari 2011 mocht ik uit de handen van Dr. Richard Gonsette de toegekende subsidies ontvangen. Daarmee konden we de nodige toestellen aankopen: één om DNA, het erfelijk materiaal, nauwkeurig te kunnen meten en een tweede voor de eiwitten die ons lichaam met het DNA als sjabloon aanmaakt. Hiermee was ons onderzoek helemaal gestart. We besloten om ons vooral te richten op één onderdeel van het afweersysteem dat een belangrijke rol speelt in MS, maar wat uit het oog verloren was: de B-cellen. Deze B-cellen zorgen voor de aanmaak van antistoffen die met een lumbaalpunctie opgespoord worden bij personen met MS. Bij sommige personen is die aanmaak erg hoog, bij anderen niet meer dan bij gezonde personen, een opvallende vaststelling die duidt op verschillende ziektemechanismen. Om na te gaan wat hiervoor de verklaring is, zijn bloedstalen van vele personen

“ We hadden enkel nog apparatuur nodig om ons onderzoek verder te kunnen uitbouwen. Ik klopte daarom aan bij de Charcot Stichting, en in januari 2011 mocht ik uit de handen van Dr. Gonsette de toegekende subsidies ontvangen.

met MS nodig. Naast personen met MS die in het UZ Leuven en het Nationaal MS Centrum Melsbroek aan de studie deelnamen, verkregen we de samenwerking van andere landen, van Italië tot Noorwegen, waardoor we in totaal het erfelijk materiaal van 6950 personen met MS konden vergelijken.

Identificatie

Hiermee vonden we vier gebieden in het erfelijk materiaal die in belangrijke mate de verschillen in aanmaak van antistoffen tussen personen met MS verklaren. Deze bevindingen werden gedeeld met de rest van de onderzoekswereld, in het maartnummer (2015) van het toonaangevende neurologische tijdschrift Brain. Voortbouwend op deze resultaten vroegen we ons af of inspelen op de B-cellen dan ook van belang kan zijn voor de behandeling van MS. Opnieuw met steun van de Charcot Stichting (2015), die ook na het overlijden van Dr. Gonsette de missie van wetenschappelijk onderzoek naar MS verder zet, kunnen we dit

ONTDEK ONZE
NIEUWE WEBSITE



www.charcot.stichting.org

WAT VINDT U OP DEZE SITE?

- het laatste nieuws over de Charcot Stichting
- uitgebreide informatie over alle werken die het Charcot Fonds financieel steunt
- het boek « Multiple Sclerose, de ziekte, hoop en werkelijkheid », informatie over de ziekte
- algemene inlichtingen over de Stichting en haar werking
- hoe u ons kunt helpen
- nuttige links



Volg ons
op Facebook





“ We vonden vier gebieden in het erfelijk materiaal die in belangrijke mate de verschillen in aanmaak van antistoffen tussen personen met MS verklaren.

nu verder bestuderen. We mogen echter niet vergeten dat MS ook een neurologische ziekte is, waarbij het afweersysteem, met de antistoffen, de beschermende myelinelaaag rond de zenuwen aantast. In een derde project gesteund door de Charcot Stichting (2013) richtten we ons dan ook op dat doelwit: wat maakt dat de myelinelaaag bij sommige personen veel gevoeliger is voor aantasting door het immuunsysteem dan bij andere personen? Opnieuw blijkt erfelijke variatie tussen mensen een rol te spelen. De resultaten uit deze projecten overtuigden ook andere instanties, zoals het Fonds voor Wetenschappelijk Vlaanderen, om verder in dit onderzoek te investeren.

Ik ben de Charcot Stichting, en zijn stichter Dr. Richard Gonssette, dan ook dankbaar om ons op weg te zetten én te houden in ons onderzoek naar hoe erfelijke factoren de aanleg en het ziekteverloop van personen met MS verklaren en hoe deze informatie belangrijk is voor de gepaste klinische zorg en behandeling.”

Prof. An Goris

Hoofddocent

Laboratorium voor Neuro-immunologie, KU Leuven

EEN LEGAAT TEN GUNSTE VAN DE CHARCOT STICHTING: U ZORGT VOOR DE VOORUITGANG VAN HET ONDERZOEK NAAR MS



Ook als je er niet meer bent, kan je voor de Charcot Stichting nog meer betekenen dan je denkt.

De vordering is aanzienlijk, nieuwe geneesmiddelen komen op de markt en nieuwe veelbelovende pistes staan voor de onderzoekers open. Het onderzoek heeft uw vrijgevigheid nodig.

EEN LEGAAT KAN HET VERSCHIL MAKEN. DENK ER AAN!

Of u wel dan niet erfgenamen heeft, u kan een legaat of een schenking voorzien om het onderzoek naar multiple sclerose te steunen. Er bestaan verschillende vormen van legaten. Voor meer inlichtingen neem contact op met uw notaris of met Isabelle Bloem, afgevaardigd bestuurder en verantwoordelijke voor giften en legaten van de Charcot Stichting: bel naar het nummer 02/426 49 30 of stuur een mail naar isabelle.bloem@telenet.be. Wij zijn er om u raad te geven en om samen de best passende oplossing voor u te vinden.

www.charcot-stichting.org

Ontvang gratis de brochure “Goed Geven”, neem contact met ons op: 02/426 49 30 of info@charcot-stichting.org



DE LAUREATEN

In 2015 reikt de Charcot Stichting € 185.550 uit aan zes Belgische onderzoeksteams (*):

- Prof. **Dr. Peter Ponsaerts**, Prof. Dr. Annemie Van der Linden, Universiteit Antwerpen – € 32.000/ 2 jaar
- **Dr. Rachelle Franzen**, Université de Liège – € 36.000/ 2 jaar
- **Dr. Lode Goethals**, UZ Brussel – € 20.000
- Prof. **Dr. Niels Hellings**, Universiteit Hasselt – € 16.000
- Prof. **Dr. An Goris**, **Dr. Ide Smets** – KU Leuven – € 43.300
- Prof. **Dr. ir. Guy Nagels**, Prof. **Dr. M-B D'hooghe**, **Ir. Jeroen Van Schependom**, VUB – Nationaal MS Centrum, Melsbroek, Prof. **Dr. Xavier De Tiege**, Prof. **Dr. Serge Goldman**, ULB – € 38.250

(* De details van alle onderzoeksprojecten zijn beschikbaar op www.charcot-stichting.org

Met de steun van:

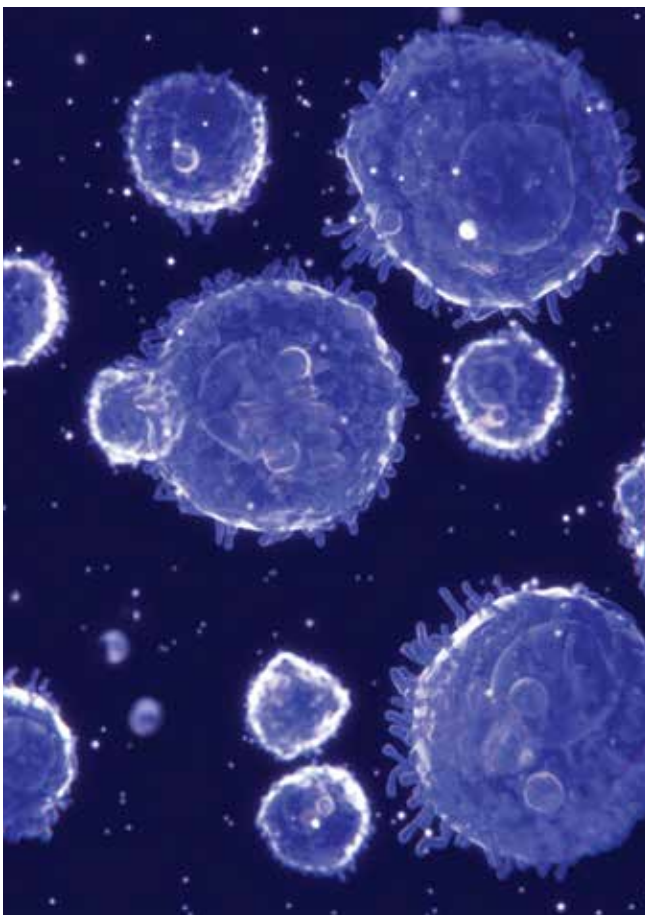


BEHANDELINGEN

De rol van de immuunbewaking

De immuuncellen bij MS: onevenwicht tussen pro-inflammatoire cellen en regulerende cellen?

Multiple sclerose (MS) is een chronische en neurodegeneratieve ontstekingsziekte van het centrale zenuwstelsel (CZS). Ze wordt gekenmerkt door het optreden van multifocale demyeliniserende laesies in de hersenen en het ruggenmerg. Hoewel nog niet helemaal duidelijk is hoe de ziekte precies ontstaat, weten we vandaag dat talrijke celtypen van het immuunsysteem bijdragen tot de mechanismen van MS. Gewoonlijk beschermt het immuunsysteem het lichaam tegen ziekteverwekkers. Naarmate de aandoening zich verder ontwikkelt, valt het immuunsysteem ook de cellen van het CZS aan.



Ontregelde bewaking van het centrale zenuwstelsel door het immuunsysteem

Om het binnendringen van ziekteverwekkers te vermijden, bewegen de lymfocyten, cellen van het immuunsysteem, zich via de bloedvaten doorlopend tussen de organen. Het CZS werd lang beschouwd als een bevoorrechte immunologische plaats dankzij de aanwezigheid van de bloed-hersenbarrière, die de overgang van de lymfocyten van het bloed naar het CZS strikt beperkt. Het staat nu vast dat het CZS niet helemaal gescheiden is en dat de immuunbewaking voortdurend werkt. Tijdens een opflakking van MS dringen geactiveerde lymfocyten in het CZS, waar ze een lokaal ontstekingsverschijnsel op gang brengen. De afscheiding van stoffen die de ontsteking overbrengen, de cytokinen en de chemokinen, verhoogt de doorlaatbaarheid van de bloed-hersenbarrière en vergemakkelijkt het aantrekken van andere ontstekingscellen in het CZS. Dit verschijnsel, waarbij verschillende soorten cellen betrokken zijn, leidt uiteindelijk tot de vernietiging van de myelineschede rond de axonen.

Verschillende populaties van immuuncellen zijn betrokken bij de vorming van de plaques

De lymfocyten worden onderverdeeld in twee hoofdtypen: de B-lymfocyten en de T-lymfocyten. Elk type wordt vervolgens ingedeeld in subpopulaties, afhankelijk van de functies die ze vervullen en de proteïnen die ze voortbrengen. De B-lymfocyten liggen aan de basis van de afscheiding van antilichamen of immunoglobulinen. Tijdens het onderzoek van het cerebrospinale vocht is de aanwezigheid van antilichamen (oligoclonale banden) een hoofdkenmerk van MS dat wijst op een ontregeling van het immuunsysteem. Bij sommige laesies van het CZS binden de antilichamen zich bovendien aan de myelineschede rond de axonen en leiden zo tot de afbraak ervan.

Van de T-lymfocyten spelen de cellen die interleukine-17 (IL-17) produceren, een bijzonder belangrijke rol bij MS. Deze cellen, Th17 genaamd, liggen ook mee aan de basis van diverse immuunaandoeningen zoals de ziekte van Crohn, psoriasis of reumatoïde polyartritis. De Th17-lymfocyten vervullen hun pathogene

functie via de proteïnen die ze afscheiden in de extracellulaire omgeving. De frequentie van deze cellen stijgt in het bloed van MS-patiënten. De aanwezigheid van Th17-lymfocyten in demyeliniserende laesies is bewezen. Bij een opflakking van MS scheiden de Th17-lymfocyten immers aan hun oppervlak moleculen af waardoor ze zich kunnen vasthechten en vervolgens door de bloed-hersenbarrière kunnen dringen. Binnen het CZS scheiden de Th17-lymfocyten een breed spectrum van moleculen af die het ontstekingsverschijnsel dat de laesies veroorzaakt, kunnen versterken.

De cytotoxische T-lymfocyten dragen eveneens bij tot de pathologie. Ze hebben de bijzondere eigenschap dat ze de afbraak van een doelcel op gang kunnen brengen. Deze cellen zijn in grote getale aanwezig in de MS-laesies, waar ze schade kunnen toebrengen aan de axonen en de oligodendrocyten, cellen die aan de basis liggen van de vorming van de myelineschede.

De regulerende T-lymfocyten controleren de immuunreacties

In normale omstandigheden worden alle immuunreacties gecontroleerd door een populatie van gespecialiseerde cellen, die regulerende T-lymfocyten worden genoemd (Treg). De Treg-lymfocyten moeten beletten dat het immuunsysteem de cellen van het lichaam aanvalt. Deze lymfocyten vervullen hun functie via verschillende mechanismen. Ze kunnen onder meer de pro-inflammatoire effectorcellen beïnvloeden via rechtstreeks contact, door het afscheiden van anti-inflammatoire cytokinen of dankzij de proteïnen die zich aan hun oppervlak bevinden. Van deze oppervlakteproteïnen is molecule CD39 een enzym dat het extracellulaire ATP (adenosinetriofosfaat) moet afbreken. Dit voorkomt het doorgeven van verschillende pro-inflammatoire signalen door het ATP. Bij MS-patiënten lijkt het erop dat, hoewel de frequentie van de Treg-lymfocyten niet gewijzigd wordt, hun suppressieve functie, en bijgevolg hun vermogen om een pro-inflammatoire respons te regelen, wordt aangetast.

De ontregeling van het immuunsysteem die aan de basis ligt van MS, kan dus te maken hebben met een onevenwicht tussen de pro-inflammatoire reacties (onder meer Th17) en de controlemechanismen (Treg), wat tot een klinische opflakking kan leiden.

Glucocorticoïden remmen de ontstekingsreacties

Wanneer zich een opflakking voordoet, kan een kuur van glucocorticoïden (Solumedrol) worden overwogen. De behandeling bestaat traditioneel in de dagelijkse intraveneuze injectie van een hoge dosis methylprednisolon gedurende 5 dagen. Het doel van een kuur van glucocorticoïden is het verminderen van de intensiteit en de duur van de symptomen van een opflakking van MS. Tot op heden kunnen met de behandeling van de opflakking de nawerkingen ervan op lange termijn niet worden verminderd. Glucocorticoïden worden sinds de tweede helft van de 20e eeuw gebruikt om opflakkingen van MS te behandelen. Hoe ze precies werkten, was toen niet duidelijk. Sindsdien zijn tal van onderzoeken verricht om inzicht te krijgen in hun effecten. De behandeling met glucocorticoïden doet onder meer het aantal Th17-lymfocyten in het bloed afnemen. Bovendien vermindert ze de productie

**STEUN HET ONDERZOEK
NAAR MULTIPLE
SCLEROSE**

DOE EEN GIFT



BE34 6760 9000 9090

Voor elke schenking van 40€ of meer krijgt u automatisch een fiscaal attest

Uw hulp spreiden, waarom niet?

U kan ons helpen zonder dat uw bijdrage te zwaar weegt:

Geef een doorlopende opdracht

7€ per maand gedurende één jaar

= 1 dag onderzoek



van de pro-inflammatoire cytokine IL-17 door deze cellen. Ze kan ook de suppressieve functies van de Treg bevorderen. Wij hebben bijvoorbeeld getoond dat een kuur van glucocorticoïden de frequentie verhoogt van de Treg-lymfocyten die het eiwit CD39 afscheiden. Deze verhoging van CD39 versterkt de afbraak van ATP in het extracellulaire milieu en remt op die manier de ontstekingsreactie.

Glucocorticoïden zorgen er dus voor dat de waargenomen ontstekingscontext tijdens opflakkingen vermindert, door de pro-inflammatoire kanalen te remmen en de regulerende reacties te bevorderen.

MS behandelen door de regulerende mechanismen te stimuleren?

Sinds de eerste behandeling in de lange geschiedenis van MS is het aantal beschikbare behandelingen blijven toenemen. Er worden nieuwe doelwitten ontdekt en nieuwe therapeutische strategieën ontwikkeld. Het medische onderzoek heeft als doel inzicht te krijgen in het evenwicht tussen de pro- en anti-inflammatoire mechanismen, om in fine de immuunreacties te kunnen moduleren en het evenwicht te herstellen. De bestaande behandelingen, zoals interferon- β of fingolimod, zijn vooral bedoeld om de pro-inflammatoire reacties te verminderen. Het bevorderen van de immuunregeling door het aantal Treg-lymfocyten en de functie ervan te ondersteunen, vormt een toekomstige optie bij de behandeling van de ziekte. De injectie van regulerende cellen of proteïnen, zoals bijvoorbeeld CD39, zou een therapeutische mogelijkheid kunnen zijn die bij MS-patiënten nog nooit onderzocht is.

Nathalie Muls, PhD

UCL

