



CHARCOT STICHTING

**MULTIPLE SCLEROSE OVERWINNEN
DOOR ONDERZOEK**

Nummer 40
November 2016

NIEUWSBRIEF

Charcot Stichting
Stichting van openbaar nut

Onder de Hoge Bescherming van
Hare Majesteit de Koningin

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 | Foto: iStock
V. U.: I. Bloem
Huart Hamoiriaan 48 - 1030 Brussel

Het onderzoek stopt nooit

Deze nieuwsbrief van de Charcot Stichting is gewijd aan de verschillende fasen van het **biomedische onderzoek**, van het laboratorium tot het bed van de patiënt (Prof. Piet Stinissen) – en aan de vorderingen van het onderzoek in het specifieke domein van multiple sclerose (Prof. Vincent van Pesch). Hij illustreert hoe complex dit onderzoek is en hoeveel tijd er kruipt in een vernieuwende aanpak: van de ontwikkeling van nieuwe technische hulpmiddelen en **nieuwe therapeutische concepten** – tot de haalbaarheidstests op experimentele dierenmodellen en ten slotte de tests op "ware grootte" bij mensen en mensenziekten. Piet Stinissen herhaalt dat een aantal nieuwe behandelingen van MS gebruik maken van monoclonale antilichamen, die in 1975 ontdekt werden en in 1984 Köhler en Milstein de Nobelprijs Geneeskunde opleverden.

Er bestaan erfelijke factoren die iemand vatbaar maken voor het ontwikkelen van MS en die ieder apart geen beslissende impact hebben, maar samen de "genetische risicoscore" verhogen. Op een presentatie op het recente congres van Londen in september 2016 verdubbelde vrijwel het aantal erfelijke factoren, van 110 tot 200. We merken op dat 23 % van deze factoren zowel optreden bij MS als bij andere auto-immuunziekten zoals reumatoïde polyartritis, de ziekte van Crohn, psoriasis, lupus erythematoses, diabetes bij kinderen...

Tijdens datzelfde congres werd opnieuw de nadruk gelegd op het belang van de B-lymfocyten (B van "bone marrow" of beenmerg) in de pathogenie van de ziekte. Terwijl een twintigtal jaar geleden werd aangenomen dat MS enkel was toe te schrijven aan een deregulering van de T-lymfocyten (T van thymus). De B-lymfocyten produceren antilichamen maar werken ook nauw samen met de T-lymfocyten om ze te activeren door ze mogelijke auto-antigenen te doen herkennen. Door het aantal B-lymfocyten drastisch te verminderen, kan de ontstekingscomponent van MS onderdrukt worden.

Ten slotte zorgen twee nieuwe fase III-onderzoeken van twee verschillende producten voor een sprankje hoop bij de progressieve primaire vormen (waar er nooit opflakkingen waren) en de progressieve secundaire vormen (die zich voordoen na een periode van opflakkingen en remissie). Ze wijzen immers op een statistisch significante afname van de progressie met ongeveer 25 % bij de patiënten aan wie deze producten werden toegediend, vergeleken met degenen die een placebo kregen. Voor het eerst worden zulke resultaten bekomen na tal van negatieve studies. Ze vragen nog om bevestiging bij afronding van de onderzoeken binnen twee jaar maar ze geven alvast nieuwe hoop en kunnen tot een therapeutische doorbraak leiden.

Prof. Christian Sindic
Voorzitter



ONDERZOEK

Een parcours met hindernissen

Tussen een wetenschappelijke ontdekking en een toepassing bij de patiënt zit er een lange weg. Het is daarom cruciaal dat we blijven investeren in basisonderzoek, maar ook waken over een goede communicatie tussen wetenschappers en MS-patiënten.

Wie de media volgt, merkt dat er de laatste jaren belangrijke vooruitgang werd geboekt in de behandeling van ziekten zoals infecties, kanker, reuma, MS, Vele van deze nieuwe behandelingen zijn het resultaat van jarenlang onderzoek. Maar ook de grote vooruitgang in onze biomedische kennis én de ontwikkeling van nieuwe technologieën, die toelaten om ziekteprocessen tot op het kleinste niveau – de cellen en moleculen – te onderzoeken, dragen hiertoe bij. Het is immers nodig om ziekteprocessen eerst tot in de kleinste details te bestuderen, om vervolgens aanknopingspunten te vinden die toelaten gerichte behandelingen te ontwikkelen.

Van labotafel tot ziekenhuisbed

Maar dezelfde media rapporteren ook frequent over nieuwe wetenschappelijke doorbraken die niet altijd leiden tot betere behandelingen. Hoe komt dat? Veel heeft te maken met de lange weg die moet worden afgelegd van een wetenschappelijke ontdekking tot een toepassing bij de patiënt, of van labotafel tot ziekenhuisbed. En dat is een complex proces dat niet altijd verloopt zoals verwacht of gehoopt. Dit onvoorspelbare proces is typisch voor het wetenschappelijk onderzoek – waar men nieuwe onbekende wegen bewandelt – maar is soms moeilijk te begrijpen voor de buitenwereld. En dat geldt uiteraard in het bijzonder voor de patiënten en hun omgeving die terecht grote verwachtingen koesteren.

Indien we op een gerichte manier willen ingrijpen in een ziekteproces moeten we die ziekte doorgronden in al zijn facetten. Zo moeten we nagaan wat er misloopt in het afweersysteem en de hersenen bij personen met MS om beter te begrijpen hoe dat afweersysteem schade aanricht in het hersenweefsel bij MS-patiënten. We bootsen in het lab na wat er gebeurt bij de patiënt. We bestuderen in detail de cellen van het afweersysteem en onderzoeken de moleculen die instaan voor de communicatie tussen onze afweercellen en de hersenen. Daarvoor gebruiken we complexe apparatuur om individuele cellen en moleculen te analyseren. We hebben expertise nodig vanuit diverse disciplines: biomedici, biologen, biochemici, maar ook ingenieurs, natuurkundigen en statistici om alle gegevens zinvol te verwerken. En uiteraard is de input van de artsen en de koppeling met patiëntengegevens cruciaal. Daarom zijn goede biobanken met weefsels van patiënten zo belangrijk.

Een lange weg

Indien een boosdoener wordt geïdentificeerd proberen we die vervolgens aan te pakken. Zo kon men in het verleden eiwitten identificeren die een schadelijke rol spelen in de afweerprocessen bij MS. De volgende stap is een manier te zoeken om de schadelijke rol van die eiwitten te onderdrukken. Daarvoor worden meer en meer biologische producten zoals antilichamen gebruikt. Om te onderzoeken of die antilichamen de gewenste effecten hebben, worden ze eerst getest in het laboratorium met cellen of weefsels van patiënten. Als dat werk positief is, wordt dat gecommuniceerd aan de wetenschappelijke wereld via een publicatie in een wetenschappelijk tijdschrift. Soms pikt de media dat op en lezen we in de krant over een beloftevolle wetenschappelijke doorbraak. Maar de weg naar een nieuw medicijn is dan nog lang en er kan onderweg veel misgaan.

De volgende stap is het uittesten van de kandidaat geneesmiddelen bij proefdieren. We moeten immers eerst onderzoeken of dat product ook gunstige effecten heeft in een complex organisme. Men moet ook zeker zijn dat er geen ongewenste bijwerkingen zijn vooraleer het kandidaat-geneesmiddel wordt toegediend bij patiënten. MS komt niet voor bij (proef)dieren. Daarom wordt onderzoek gedaan met muizen of ratten waarin een MS-achtige ziekte kunstmatig wordt opgewekt. Zo bestaan er diverse artificiële proefdiermodellen. Nadeel daarbij is dat geen enkel van deze muizenmodellen alle facetten van de ziekte weerspiegelt. Een gevolg daarvan is dat vele middelen die werkzaam zijn in proefdiermodellen nadien toch nog mislukken bij de patiënt. Wetenschappers zoeken momenteel naar modellen die beter kunnen voorspellen of een middel werkzaam zal zijn.

Indien de testfase bij proefdieren succesvol is, wordt eindelijk de stap vanuit het labo naar de kliniek gezet. Dan kan het klinische onderzoek van een nieuw kandidaat-geneesmiddel starten. Zo een onderzoek is erg duur en wordt meestal gefinancierd door de industrie. Eerst wordt er getest bij een kleine groep proefpersonen (fase 1) om aan te tonen dat het middel veilig is, dan in een grotere groep patiënten om de werkzaamheid te evalueren (fase 2) en tot slot in een grote studie (fase 3) met diverse centra in de wereld om de resultaten te bevestigen in een omvangrijke patiëntengroep. Ook hier kan nog veel misgaan. Zo gebeurt het nog frequent dat een fase 2-studie



“Als we een ziekteproces efficiënt willen beïnvloeden, moeten we alle aspecten van de ziekte bestuderen.

© iStock

positieve resultaten oplevert die niet bevestigd worden in fase 3. Bijna 90% van de producten die de stap naar het klinisch onderzoek zetten, mislukken alsnog. Het is pas na een gunstige fase 3-studie dat een geneesmiddel (na de nodige erkenning door de overheid) effectief kan aangewend worden bij de patiënt. Daarom wordt vandaag ook gewerkt op verbeterde methoden om het klinisch onderzoek performanter te maken.

De pijn voeden

Het pad van een wetenschappelijke doorbraak naar een nieuwe medische toepassing is dus lang, complex en bezaaid met vele hindernissen. De monoklonale antilichamen die vandaag succesvol ingezet worden bij onder andere MS en reuma hebben een lange weg afgelegd. Deze technologie werd al in de jaren tachtig ontwikkeld, nadien verfijnd, en leidt nu tot een 'booming' van nieuwe biologische geneesmiddelen.

Aangezien de nieuwe producten, die vandaag klinisch getest worden, na een lang proces uit het laboratorium komen, is het van groot belang om die 'pijn' te kunnen blijven voeden. Het is daarom cruciaal dat we blijvend investeren in basisonderzoek. De kennis die we vandaag vergaren, zorgt voor de geneesmiddelen van de toekomst, ook al is dat soms een verre toekomst. We moeten investeren in de opleiding van jonge onderzoekers die dit belangrijke werk opportunity doen in internationaal verband. Ik ben ervan overtuigd dat het fundamentele onderzoek dat mede gesteund wordt door de Charcot stichting over onder andere genetica, immunologie, neurologie, voeding, beweging en het microbiom zal leiden tot inzichten die de basis vormen voor nieuwe therapeutische concepten bij MS.

Maar het is ook belangrijk dat wetenschappers goed communiceren met personen met MS zodat we van elkaar leren en we kunnen uitleggen welke vooruitgang er wordt gemaakt in het onderzoek. Een initiatief zoals 'MS rond de tafel', dat we al enkele jaren organiseren in het MS Netwerk Limburg, toont aan dat de wisselwerking tussen personen met MS, therapeuten, artsen en onderzoekers belangrijk is om samen nieuwe oplossingen te vinden voor MS.

Prof. Piet Stinissen

Voorzitter MS Netwerk Limburg

Decaan, Faculteit Geneeskunde en Levenswetenschappen
Universiteit Hasselt

**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 projecten die het Charcot Fonds financieel steunt
- het boek "Multiple sclerose, de ziekte, hoop en werkelijkheid", informatie over MS
- algemene inlichtingen over de Stichting en haar werking
- hoe u ons kunt helpen
- nuttige links

Met de steun van:



Volg ons
op Facebook



ACTUALITEIT

Laatste stand van zaken voor het MS-onderzoek

Het onderzoek naar multiple sclerose (MS) is bijzonder actief zo blijkt uit de overvloed aan mededelingen op nationale en internationale congressen en uit de talrijke publicaties over deze ziekte. Met dit artikel willen wij kort ingaan op een aantal recente vorderingen in dit domein.

1. Genetische factoren in kaart

Bij een recent genetisch onderzoek in Duitsland kwamen verschillende nieuwe erfelijke varianten aan het licht. Eén daarvan lijkt op een gen genaamd SHMT1, dat een rol speelt in chemische wijzigingen van ons DNA. Het gaat om een belangrijke ontdekking die het cruciale verband aantoont tussen de genetische vatbaarheid en de omgevingsfactoren. In België kon het team van An Goris aantonen dat deze genetische varianten gecorreleerd zijn aan enkele klinische kenmerken van de ziekte, zoals het jaarlijkse aantal opflakkingen en het sneller optreden van latere opflakkingen na de start van de ziekte. Dit jaar werd voor het eerst een gen (NR1H3) geïdentificeerd dat een rol zou spelen in de familiale vormen van gestaag verslechterende multiple sclerose. Het onderzoek van de functies van dit gen zou in de toekomst therapeutische pistes kunnen opleveren.

2. Immunologie in de zoektocht naar de oorsprong en de behandeling

Het is al lang geweten dat 95% van de MS-patiënten een immuunrespons hebben die opspoorbaar is in het cerebrospinale vocht in de vorm van specifieke oligoclonale banden. Uit een recent onderzoek is gebleken dat sommige auto-antigenen intra-cellulaire proteïnen zijn, wat erop wijst dat de immuunrespons bij MS deels ondergeschikt is aan de celvernietiging. Een recente prestigieuze publicatie toont aan dat microARN mee aan de basis liggen van de disfunctie van de regulerende T-cellen. MicroARN zijn kleine moleculen die een cruciale rol spelen in tal van biologische processen. In de toekomst zouden het biomarkers of zelfs potentiële therapeutische stoffen kunnen zijn.

3. Onderzochte behandelingen

a) Op dierenmodellen

De behandeling met een antistof tegen semaforine vermindert experimentele encefalomyelitis bij dieren (een dierenmodel dat vrij sterk lijkt op MS) en bevordert de remyelinisatie en de migratie van de precursoren van de oligodendrocyten (cellen die myeline aanmaken) naar de laesies. Een antilichaam (glunomab) dat een bijzonder eiwit binnen in de bloedvaten van de hersenen tegenhoudt, verhindert dat de inflammatoire bloedcellen door de wand van deze vaten dringen en remt zo de ziekte bij dieren af. De wand van deze vaten vormt de hemato-encefale barrière en wordt zodoende minder doorlatend gemaakt.

SCHENK VIA UW TESTAMENT EN ONDERSTEUN HET WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK



Ook als u er niet meer bent, kan u via de Charcot Stichting meer betekenen dan u denkt. De vorderingen in het wetenschappelijk onderzoek zijn aanzienlijk, nieuwe geneesmiddelen komen op de markt en nieuwe, veelbelovende pistes wachten op uw steun.

EEN LEGAAT KAN HET VERSCHIL MAKEN

Ook als u erfgenamen heeft, kan u een legaat of een schenking voorzien om het onderzoek naar multiple sclerose te steunen. Er bestaan hiertoe verschillende formules.

Voor meer inlichtingen kan u contact opnemen met uw notaris of met Isabelle Bloem, verantwoordelijke voor giften en legaten van de Charcot Stichting op het nummer 02/426 49 60 of via mail (isabelle.bloem@fondation-charcot.org). We zoeken graag met u de oplossing die het beste bij u past.

www.charcot-stichting.org

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





“Dit jaar werd voor het eerst een gen geïdentificeerd dat een rol zou spelen in de familiale vormen van progressief degeneratieve multiple sclerose.

b) Neurobeschermende en remyeliniserende therapieën

In het kader van het onderzoek naar remyeliniserende therapieën lopen er twee klinische studies die betrekking hebben op anti-histaminemoleculen (clemastine en GSK239512). Clemastine is in staat om in vitro de differentiatie van precursorcellen in oligodendrocyten op gang te brengen. Het mogelijk beschermende effect van fenytoïne, een anti-epilepticum, op de hersenen werd onderzocht in de optische neuropathie. Uit de resultaten bleek dat er een beschermend effect van ongeveer 30% was op de dikte van de perifere zenuwvezels van het netvlies, wat het pad effent voor toekomstige onderzoeken en misschien voor therapeutische toepassingen.

4. Een betere beeldvorming voor een betere opvolging en diagnostiek

Momenteel worden nieuwe analysetechnieken van magnetische resonantie-beeldvorming (MRI) onderzocht: de spectraal-analyse bijvoorbeeld kan de graad van (de)myelinisatie bepalen van de multifocale laesies van MS in de hersenen. Diffusion tensor imaging (DTI) is een MRI-techniek waarmee de tractografie van de zenuwvezels kan worden vastgesteld, met de bedoeling de verbindingen in de hersenen te analyseren. Dit is een techniek in volle ontwikkeling die zal toelaten om correlaties aan te tonen in verband met de toename van de invaliditeit, cognitieve stoornissen of vermoeidheid van MS-patiënten. Een recent onderzoek koppelde de verminderde connectiviteit aan de ophoping van ijzernerslag in de hersenen. Deze vaststelling houdt verband met de progressiemechanismen van MS, zoals de ophoping van ijzer in de disfunctie van de energieproductie van de hersencellen (ter hoogte van de mitochondriën), die tot de degeneratie van de axonen leidt.

5. Het belang van registers voor de toekomst

Het internationale register MSBase, waaraan meer dan 30.000 MS-patiënten meewerken, publiceert geregeld grootschalige onderzoeken en levert een belangrijke bijdrage aan de karakterisering van de epidemiologie of van de evolutie van de ziekte op lange termijn. Het register biedt ook de mogelijkheid om onrechtstreekse vergelijkingen te maken tussen de vele behandelingen die thans beschikbaar zijn. In België verleent de Charcot Stichting haar steun aan de samenstelling van een gelijkaardig register voor Belgische patiënten, BELTRIMS genaamd.

6. Besluit

We kunnen besluiten dat het onderzoek op het gebied van MS voortdurend evolueert. We koesteren dus de hoop dat het onderzoek aanzienlijk bijdraagt tot een beter inzicht in de ziekte, alsook tot een verbetering van de diagnose en de toekomstige behandeling ervan.

Prof. **Vincent van Pesch**
Cliniques Universitaires Saint-Luc

De referenties van alle vermelde studies zijn op aanvraag beschikbaar bij de Charcot Stichting.

**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

U kan uw gift ook spreiden door een maandelijkse bijdrage:

Geef een doorlopende opdracht
€7 per maand gedurende één jaar
= 1 dag onderzoek



CHARCOT FELLOWSHIP 2016-2020

Een primeur voor
het MS-onderzoek in België.



In het kader van haar opdracht als stichting van openbaar nut speelt de Charcot Stichting een belangrijke rol in de financiering van het onderzoek naar multiple sclerose in België, zowel op het niveau van het fundamenteel onderzoek als op het translationele en het klinische onderzoek.

200.000 euro voor jong talent in strijd tegen Multiple Sclerose

Naar aanleiding van haar 30-jarig bestaan, heeft de Charcot Stichting beslist om de Charcot Fellowship in het leven te roepen. Het handelt zich om een mandaat in het fundamentele en translationele onderzoek naar multiple sclerose die aangeboden zal worden om de 2 jaar met het academiejaar 2016-2017 als startpunt.

Het doel van dit Fellowship is het onderzoekspotentieel bij onderzoeksteam met interesse voor MS te versterken in België. Door zich te richten tot jonge onderzoekers (<30 jaar) die de wens hebben om een doctoraatsthesis te realiseren, richt dit Fellowship zich op de lange termijneffecten op het onderzoek naar deze ziekte.

Laureate

De eerste Charcot Fellowship (2016-2020) werd uitgereikt aan Elien Grajchen die op 11 oktober 2016 het onderzoeksteam van Prof. Jerome Hendriks (UHasselt) zal vervoegen.

De Charcot Fellowship werd officieel aan de pers voorgesteld tijdens een academische zitting op 11 oktober 2016.

Ontdek alle details et de filmpjes op www.charcot-stichting.org

“De volgende vier jaar zal ik mijn onderzoek toespitsen op de rol van de immuuncellen in de pathologie van MS.

Elien Grajchen, Charcot Fellowship 2016-2020

“Met de primeur van de Charcot Fellowship geven jullie een heel mooi signaal voor het onderwijs. Wetenschappen is uiteraard van heel groot belang.

Hilde Crevits, Viceminister-president van de Vlaamse Regering en Vlaams minister van Onderwijs

“Er wordt vandaag veel belang gehecht aan toepasbaar onderzoek, maar we mogen niet vergeten dat basisonderzoek broodnodig blijft om een ziekteontwikkeling te begrijpen, zeker in het geval van auto-immune aandoeningen zoals multiple sclerose. Dergelijk onderzoek vindt maar moeilijk voldoende financiering. Ik steun dan ook volledig de missie van de Charcot Stichting, die niet alleen het klinisch onderzoek ondersteunt, maar ook het fundamenteel onderzoek

Elke Sleurs, Staatssecretaris bevoegd voor Wetenschapsbeleid

Foto : Charcot Fellowship 2016-2020. Dr. Jeroen Bogie (co-promotor), Fellow Elien Grajchen, Prof. Jerome Hendriks (promotor) – UHasselt.

LOOP TEN VOORDELE VAN DE CHARCOT STICHTING!



Sluit je aan bij het team van de Charcot Stichting voor de 20 km door Brussel 2017!

Schrijf nu al in op www.charcot-stichting.org en loop op 28/05/2017 mee ten voordele van het MS-onderzoek.