



## CHARCOT STICHTING

**MULTIPLE SCLEROSE OVERWINNEN  
DOOR ONDERZOEK**

Nummer 41

Mei 2017

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



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

## Al 30 jaar op de barricade in de strijd tegen multiple sclerose

**D**e Charcot Stichting werd in 1987 onder impuls van Dr. Richard Gonsette opgericht binnen de Belgische Studiegroep voor Multiple Sclerose, met als doel financiële middelen in te zamelen om het onderzoek te steunen. In 1987 werden in de universitaire centra de eerste MRI-toestellen voor het scannen van de hersenen in gebruik genomen. Datzelfde jaar publiceerden Prof. Panitch en medewerkers de teleurstellende resultaten van een klinisch onderzoek met interferon-gamma. Dit product verhoogde namelijk de frequentie van de opflakeringen. Dit negatieve resultaat gaf echter de aanzet tot de eerste wetenschappelijk onderbouwde behandeling van multiple sclerose: interferon-bèta, dat de werking van interferon-gamma onderdrukt.

In die 30 jaar is dus enorme vooruitgang geboekt. We kunnen nu veel vlugger een diagnose stellen (Dr. P. Seeldrayers in dit nummer) en we kunnen met vroege behandelingen starten die almaar doeltreffender worden (Dr. Guy Laureys). Belgische onderzoekers droegen hun steentje bij op het vlak van genetica, immunologie, analyse van de cerebrospinale vloeistof en beeldvorming, en door mee te werken aan alle belangrijke klinische proeven van de afgelopen 20 jaar.

Sinds haar oprichting ondersteunde de Charcot Stichting meer dan 200 onderzoekers voor een totaal bedrag van 6 miljoen euro, wat neerkomt op 132 onderzoeksprojecten in 27 universitaire laboratoria aan alle universiteiten van het land. Zij voerde ook met succes klinische onderzoeken uit op drie nieuwe moleculen - Mitoxantrone, Pixantrone en Inosine - waardoor de mechanismen van de ziekte duidelijker werden en Mitoxantrone nu gebruikt kan worden bij de behandeling van multiple sclerose.

Elk jaar worden aan de jury van de Charcot Stichting bijna 20 onderzoeksprojecten van hoge kwaliteit voorgelegd, wat getuigt van het dynamisme en de motivatie van onze onderzoekers. Gezien ons krappe budget kunnen wij evenwel slechts 5 of 6 van deze projecten steunen. Daarom is de inbreng van onze schenkers en onze mecenasen zo belangrijk. Deze teams van onderzoekers hebben concrete en onbetwistbare resultaten bekendgemaakt, of zullen dat binnenkort doen, met nieuwe therapeutische vooruitzichten.

Het verrichten van wetenschappelijk onderzoek is een nauwgezette en hoogstaande discipline, een duurloop en geen sprint die mikt op gedeeltelijke en voorlopige resultaten. Wij danken u voor uw trouwe steun in onze aanhoudende strijd tegen multiple sclerose, met name tegen de progressieve vorm van de ziekte, en in onze zoektocht naar de exacte oorzaken, de moleculaire mechanismen en de mogelijkheden tot genezing van bestaande letsels.

In het verlengde van de World MS Day staat de Charcot Stichting op 28 mei met een eigen team aan de start van de 20 km door Brussel. Sponsor zeker onze deelnemers, onder wie neurologen en onderzoekers die zich mee toelagen op de strijd tegen deze ziekte. Wij danken u alvast voor uw steun.

Prof. Christian Sindic  
Voorzitter



# DRIE GROTE PRINCIPES

## Vroege diagnose van multiple sclerose

In 75% van de gevallen begint multiple sclerose met een opflakking...

De diagnose steunt dus nog altijd op drie grote principes: een klinische analyse die aansluit bij deze diagnose (type van symptomen, hoe die mettertijd veranderen, leeftijd en geslacht van de persoon, ...), aanwijzingen van verspreiding in tijd en ruimte (oftewel symptomen die optreden in verschillende zones van het centrale zenuwstelsel en op verschillende momenten) en uitsluiting van andere diagnoses.

### Klinisch geïsoleerd

In 75% van de gevallen begint multiple sclerose met een opflakking: gedurende enkele uren tot enkele dagen treden neurologische symptomen op, die meestal een paar dagen tot weken aanhouden en daarna afzwakken tot ze zo goed als verdwenen zijn. Sommige symptomen komen vaker voor dan andere (bijvoorbeeld verlies van het zicht aan één kant met pijn bij het bewegen van de oogbol, dubbel zicht, een slap of kriebelend gevoel dat zich geleidelijk uitbreidt tot een of meer ledematen, ....) en moeten met name het vermoeden van multiple sclerose doen rijzen als ze zich voordoen bij een jonge persoon. Dit noemen we vandaag een klinisch geïsoleerd syndroom (clinically isolated syndrome, CIS).

Gedurende lange tijd kon de definitieve diagnose dus pas worden gesteld bij de tweede opflakking, die op de verspreiding in tijd en ruimte wees als de symptomen een ander letsel aan het licht brachten dan bij de eerste opflakking.

In de jaren 1980 stelde professor Poser diagnosecriteria voor die aan de hand van paraklinische tests zoals visual evoked potentials het bewijs konden leveren van letsels van het centrale zenuwstelsel die verschillen van het letsel dat aan de basis ligt van de opflakking, en op tekenen van ontsteking in de cerebrospinale vloeistof konden wijzen (afgenomen via een lumbale punctie).

### Een enorme vooruitgang in de diagnose

Door de ontwikkeling van Magnetic Resonance Imaging (MRI) werd enorme vooruitgang geboekt in het begrip en de diagnose van multiple sclerose, door onder meer te tonen op welke plaatsen MS-letsels bij voorkeur optreden en door te wijzen op de frequentie van klinisch 'stomme' letsels, die via geen enkel symptoom tot uiting komen. Via dit onderzoek kunnen dus de aanwezigheid van vroegere letsels (verspreiding in de ruimte) en het actieve karakter van de ziekte worden aangetoond, namelijk door te wijzen op actieve letsels die aan het licht komen via een contraststof (zogenaamde Gadolinium aankleurende laesies) en/of op nieuwe letsels bij een MRI-controle-onderzoek (verspreiding in de tijd).

Tegelijk werd het belang van een snelle diagnose en een vroege behandeling van de ziekte nog eens onderstreept door nieuwe behandelingen met immunomodulatoren die het risico op nieuwe opflakkingen kunnen verkleinen, en door de herontdekking van de vroege aantasting van niet alleen de myelineschede, maar ook de eigenlijke zenuwvezel.

**“Gedurende lange tijd kon de definitieve diagnose dus pas worden gesteld bij de tweede opflakking, die op de verspreiding in tijd en ruimte wees als de symptomen een ander letsel aan het licht brachten dan bij de eerste opflakking.**

**DONEER VIA EEN DOORLOPENDE  
OPDRACHT**

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

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

**BE34 6760 9000 9090**

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





## Een erkende diagnose vanaf het eerste jaar

In 2001 werd rond professor Ian McDonald een groep experts verzameld om nieuwe diagnosecriteria te bepalen die rekening hielden met de vorderingen van MRI.

Met deze criteria, die in 2005 en 2010 verfijnd werden, kan thans bij meer dan 80% van de patiënten een diagnose van multiple sclerose worden gesteld in het jaar dat volgt op de eerste symptomen. Met de oude criteria kon slechts in 30 tot 40% van de gevallen een diagnose worden gesteld in het jaar van 'klinisch zekere multiple sclerose'.

We moeten echter onthouden dat zowel door MRI zichtbare letsels als tekenen van ontsteking bij het onderzoek van de cerebrospinale vloeistof, apart beschouwd niet specifiek zijn voor multiple sclerose. De drie grote principes die bij het begin van dit artikel werden genoemd, waaronder de inschatting van de klinische waarschijnlijkheid van de diagnose en de uitsluiting van andere diagnoses, blijven dus gelden om diagnosefouten en de mogelijke risico's van een nutteloze behandeling te vermijden.

**Dr Pierrette Seelldrayers**, CHU Charleroi  
Voorzitster BSGMS

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

“ In 2001 werd rond professor Ian McDonald een groep experts verzameld om nieuwe diagnosecriteria te bepalen die rekening hielden met de vorderingen van MRI.

**NIEUW OP  
ONZE WEBSITE**

**ONLINE  
GIFT** ▶

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

**STEUN HET MS-ONDERZOEK VIA  
ONZE NIEUWE ONLINE DONEERKNOP  
EN ONTDEK ONLINE ALLES OVER:**

- MS: de ziekte en de symptomen, de diagnose en de behandelingen
- De onderzoeksprojecten gesteund door het Charcot Fonds en uw donatie
- De activiteiten van de Charcot Stichting en hoe u concreet kan helpen

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

# ONDERZOEK

## Behandeling van MS: beter vroeg dan laat?

Dit sterkt zeker het idee van een 'window of opportunity' waarbinnen we vroeg in de ziekte het verschil kunnen maken.



Onderzoek suggereert dat een vroege behandeling van multiple sclerose (MS) impact heeft op het risico van handicapname en progressieve ziekte op lange termijn.

Kunnen we door vroeg in de ziekte in te grijpen de irreversibele schade en neurodegeneratieve aspecten van de ziekten helpen voorkomen?

### Fysiopathologische gegevens

Onze toenemende kennis van de fysiopathologie leert ons dat in het vroege 'relapsing-remitting' (RRMS) stadium van de ziekte vooral het perifere en adaptieve immuunsysteem een belangrijke rol speelt. Dit met activatie van autoreactieve B en T-cellen die doorheen een beschadigde bloedschermbarrière binnendringen in het centraal zenuwstelsel (CZS). Daar veroorzaken deze cellen een focale inflammatie met klinisch een opstoot ten gevolge. Deze initiële focale inflammatoire respons zorgt secundair voor activatie van niet-adaptieve inflammatoire responsen in het CZS voornamelijk gemedieerd door microgliale cellen en geactiveerde astrocyten.

Anderzijds zorgt de initiële focale inflammatie door axonale transectie en demyelinisatie voor een uitputting van de func-

tionele reserves in het CZS waardoor secundair degeneratieve processen zoals mitochondriale schade, exitotoxiciteit en oxidatieve stress op gang komen.

Vroege behandeling vindt zijn pathofysiologische rationale dus in drie argumenten: Primo is ons huidige behandelingsarsenaal vooral gericht op de adaptieve arm van het immuunsysteem met vaak een beperkte penetrantie doorheen de bloedschermbarrière. Per definitie zal ze dus vooral effect hebben in de vroege fase van de ziekte. Secundo wordt verondersteld dat vroege behandeling hopelijk activatie van de niet adaptieve CZS-inflammatie helpt te voorkomen. Tertio kan vroege, efficiënte behandeling verlies van functionele reserve helpen voorkomen die meer degeneratieve mechanismen op gang brengt.

### Epidemiologische argumenten

Uiteraard is onze kennis van het ziektemechanisme van MS onvolledig en wordt bovenstaande ziektehypothese (met verschillende argumenten) in vraag gesteld. Kunnen we bovenstaande ziektehypothese dan ook staven met observaties omtrent het klinische ziektebeloop bij patiënten?

Vaak wordt hierbij gerefereerd naar de belangrijke brain-paper van Prof. Edan en collega's in 2010. Deze toonde aan dat in een cohorte van MS patiënten de ziekte inderdaad verloopt in 2 verschillende fasen. In fase 1 (EDSS van 0 tot 3) bleek de duur variabel waar bij fase 2 (EDSS 3 tot 6) de evolutie met gelijkaardige snelheid verliep onafhankelijk van hoe snel of traag fase 1 verliep. Bovendien kon opgemerkt worden dat voor de groep patiënten met RRMS onset de duur van fase 1 beïnvloed werd door geslacht, leeftijd bij begin MS en opstotengeschiedenis.

Deze epidemiologische gegevens bewijzen dat MS zich inderdaad gedraagt als een ziekte met 2 fasen waarbij de onderzoekers speculeren dat de variabiliteit in de eerste fase correleert met variatie in focale inflammatoire activiteit en de 2e fase de geschetste meer diffuse inflammatoire en neurodegeneratieve ziekteaspecten weerspiegelt die onafhankelijk van de initiële focale inflammatoire fase verloopt. Dit sterkt zeker het idee van een 'window of opportunity' waarbinnen we vroeg in de ziekte het verschil kunnen maken.



## Gegevens uit behandelingsstudies bevestigen

Nu we weten dat zowel onze kennis van de ziektebiologie als observaties over het beloop van MS de theorie van vroege behandeling ondersteunen betreft de lakmoesproef uiteraard een therapeutische interventie.

Een studie van Prof. Mar Tintore (2015) toonde dat in een grote Clinical Isolated Syndrome (CIS) cohort de kans tot het bereiken van EDSS 3 niet enkel duidelijk beïnvloed wordt door inflammatoire factoren zoals het aantal letsels op de initiële scan of de aanwezigheid van oligoclonale bandjes maar vooral dat vroeg starten met een DMT (voor 2e opstoot) significant de kans verminderde om EDSS 3 te bereiken. Met andere woorden leek vroege behandeling te helpen bij het voorkomen om fase 2 van de ziekte te bereiken.

Ook lange-termijn gegevens uit studies waar in het CIS stadium werd behandeld (Kappos et al. 2016) tonen aan dat de totale duur van behandeling met interferonen de kans op transitie naar secundair progressieve MS (SPMS) vermindert. Gezien deze gegevens vooral refereren naar behandeling met klassieke, minder potente eerstelijnsbehandeling type interferon geeft dit ons behoorlijke hoop dat meer recente en efficiënte behandelingsstrategieën de kans op handicapprogessie verder zullen helpen reduceren.

Helaas beschikken we heden nog niet over voldoende lange ervaring met meer potente middelen om dit punt hard te maken. Mogelijks biedt het opvolgen van hersenatrofie (een marker van

de meer degeneratieve en progressieve componenten van de ziekte) een kans om dit in te schatten. Zo hebben behandelingen als ocrelizumab en alemtuzumab aangetoond de hersenatrofie beter af te remmen dan klassieke behandeling met interferonen. Gegevens over 6-jarige opvolging in de alemtuzumab studies (extensie CARE MS1&2) weerhouden zelf reductie van de hersenatrofie binnen de normale range over deze langere periode. Hopelijk zal dit resulteren in beter preventie van progressieve ziekte op lange termijn.

## Conclusie

Gegevens over de fundamentele pathologie, ziektebeloop en behandelingsinterventies ondersteunen de theorie van vroege en efficiënte behandeling om toenemend handicap en progressieve ziekte te helpen voorkomen.

Prof. Guy Laureys

Neuro-inflammatoire aandoeningen

Dienst neurologie UZ Gent

**EN WAT ALS U  
DE OPLOSSING ZOU VINDEN?**

**WEET DAT EEN LEGAAT  
HET VERSCHIL  
KAN MAKEN.**



**Ieder legaat dat wij mogen  
ontvangen, laat ons toe om een stap  
vooruit te zetten in het begrijpen  
van de ziekte**

Door de Charcot Stichting op te nemen in uw testament,  
verzekert u zich ervan dat u blijvend een verschil kan maken.

Of u nu erfgename heeft of niet, u kan een legaat of een donatie voorzien om het onderzoek te ondersteunen. Er bestaan verschillende oplossingen. Voor meer informatie kan u uw notaris of Isabelle Bloem (Afgevaardigd Bestuurder en verantwoordelijke voor giften en legaten) contacteren op het nummer 02/732.74.41 of per mail op [isabelle.bloem@fondation-charcot.org](mailto:isabelle.bloem@fondation-charcot.org). Wij staan u graag bij met raad om voor u de best passende formule te vinden.

Met de steun van



**De Charcot Stichting neemt deel aan  
'Tournée Généreuse' van Testament.be:**

u kan ons daar ontmoeten, vragen stellen en u door een notaris laten adviseren:

- **Dinsdag 12/9 in Hasselt** (Oude Gevangenis UHasselt) van 10u tot 16u30
- **Donderdag 12/10 in Brussel** (Les Tanneurs) van 10u tot 16u30

Voor meer informatie: 02/426.49.30 of  
[www.charcot-stichting.org](http://www.charcot-stichting.org)



# CHARCOT FONDS 2017 DE LAUREATEN

30 jaar: 200 onderzoekers en 6 000 000 euro  
voor het MS-onderzoek.



- **Neurobiologie en cognitie:**  
Ms. Adeline Rinchon – € 25.000  
Dienst Neurowetenschappen – UMONS
- **Neurochemie en neurobiologie:**  
Dr. Tom Vanden Berghe – € 44.500  
Prof. Peter Vandenabeele  
Inflammation Research Center, VIB-Ugent  
Department of Biomedical Molecular Biology, Ghent University
- **Neuroimmunologie: (gezamenlijk project)**  
Prof. Dr. Nathalie Cools – € 30.000  
Vaccin & Infectieziekteninstituut – Laboratorium voor  
Experimentele Hematologie – Universiteit Antwerpen  
Dr. Bieke Broux – € 30.000  
Biomedical Research Institute – Universiteit Hasselt
- **Neurobiologie:**  
Prof. Dr. Miguel D'haeseleer en zijn team – € 58.000  
Department of Neurology – Universitair Ziekenhuis Brussel /  
Center for Neurosciences – VUB  
National Multiple Sclerosis Center – Melsbroek
- **Neurobiologie en neurofarmacologie:**  
Dr. Anne des Rieux – € 30.000/2 jaar  
Louvain Drug Research Institute – Advanced Drug Delivery  
and Biomaterials – Université Catholique de Louvain

## Jury van het Charcot Fonds 2017

- Voor de Charcot Stichting: Prof. Christian Sindic (Voorzitter)
- Voor de Belgische Studiegroep voor MS: Dr. Pierrette Seeldrayers (Voorzitster), Prof. Alex Michotte (VUB), Dr Danny Decoo (AZ Alma).
- Voor de Belgische Vereniging voor Neurologie: Prof. Alain Maertens de Noordhout (Secretaris generaal), Prof. Jacques De Keyser (UZ Brussel), Prof. Guy Laureys (UZ Gent)



Ontdek de mannen en vrouwen achter onze onderzoekers op [www.charcot-stichting.org](http://www.charcot-stichting.org) of op onze Facebook-pagina.

**NAAST DE ONDERSTEUNING** van het fundamentele en het klinische onderzoek heeft de Stichting tevens tot doel artsen, en in het bijzonder neurologen te sensibiliseren over het belang van een vroegtijdige diagnose en over de nieuwe behandelingen van de ziekte. Hiertoe organiseert de Stichting, naar aanleiding van haar 30ste verjaardag, op 10 juni a.s., een symposium waar onderzoekers, neurologen en paramedici, verbonden aan MS elkaar kunnen ontmoeten.