

Multiple sclerose overwinnen

Nieuwsbrief Nummer 57 1^o semester 2025

SAMEN KIJKEN WE HOOPVOL VOORUIT

Elke sprong voorwaarts die de wetenschap maakt in de strijd tegen multiple sclerose, geeft nieuwe hoop aan patiënten en hun families. De recente aanwijzing van tolebrutinib als 'doorbraaktherapie' door de FDA is belangrijk voor de secundair progressieve vormen van de ziekte. Door zich zowel op de adaptieve als aangeboren immuniteit te richten, opent dit geneesmiddel nieuwe therapeutische perspectieven en zou het de behandeling van patiënten in de toekomst kunnen veranderen.

Onderzoekers staan voor de cruciale uitdaging om inzicht te verwerven in de immuuncellen die aan de basis liggen van de hersenletsels, en de activiteit ervan onder controle te houden. Vandaag werken zij aan strategieën die als doel hebben de ontsteking te moduleren en het myelineherstel te bevorderen. Deze pistes, die nog in de steigers staan, herinneren ons eraan dat het onderzoek een lang proces is, waarbij elke ontdekking ons op weg zet naar een betere toekomst. Wij danken Professor Jerome Hendriks voor zijn boeiende toelichting bij deze mechanismen en de komende therapeutische vooruitzichten.

Diezelfde volharding en inzet treffen we aan bij degenen die het onderzoek actief steunen. Tientallen lopers staan weldra voor de Charcot Stichting aan de start van de 20 km van Brussel. Zij bundelen hun krachten om de wetenschap vooruitgang te laten boeken. U kunt hen de dag zelf gaan aanmoedigen of ook uw steentje bijdragen met een gift. Elk gebaar telt en brengt ons wat dichterbij nieuwe doorbraken in de strijd tegen multiple sclerose.

Ten slotte wil ik namens de Stichting mijn diepe dankbaarheid betuigen aan de onderzoek(st)ers, die er met hun enorme toewijding en vastberadenheid voor zorgen dat we deze cruciale stappen vooruit zetten. Dankzij hen wordt de hoop op een toekomst zonder multiple sclerose elke dag wat concreter.

Veel leesplezier en bedankt voor uw trouwe steun!



Prof. Emeritus **Christian Sindic**
VOORZITTER

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

**FONDATION
CHARCOT
STICHTING**

Verantw. uitgever
Isabelle Bloem
Huart Hamoiriaan 48
1030 Brussel

Stichting van openbaar nut
Onder de Hoge Bescherming
van Hare Majesteit de Koningin

© Charoot Stichting 2025
Fotocredits
iStock - Shutterstock



Huart Hamoiriaan 48
1030 Brussel
+32 (0)2 426 49 30
info@charcot-stichting.org



Overschrijving en domiciliëring
BE43 0001 6000 1601



Rijksregisternummer
468 831 484

MET DE
STEUN VAN  Degroef
Petercam

EINDELIJK EEN STAP VOORUIT IN DE BEHANDELING VAN DE SECUNDAIR PROGRESSIEVE VORMEN VAN MULTIPLE SCLEROSE!

Op 13 december 2024 wees de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) het geneesmiddel tolebrutinib aan als 'doorbraaktherapie', voor de behandeling van secundair progressieve multiple sclerose zonder opflakkingen, na afloop van een succesvolle klinische fase 3 studie.

Tolebrutinib, ontwikkeld door de firma Sanofi, is een Bruton's tyrosinekinase (BTK)-remmer. BTK is een enzym dat in 1993 werd ontdekt door Bruton en aanwezig is in de B-lymfocyten, de macrofagen en de microglia-cellen van de hersenen.

Die laatste cellen zijn de specifieke macrofagen van de hersenen. Tolebrutinib dringt door de bloed-hersenbarrière, en door dit bijzondere enzym te blokkeren, belet het dat zowel de B-lymfocyten als de macrofagen geactiveerd worden. Die laatste spelen een belangrijke rol in de progressie van de letsels en dus van de symptomen van multiple sclerose zonder klinische opflakkingen.

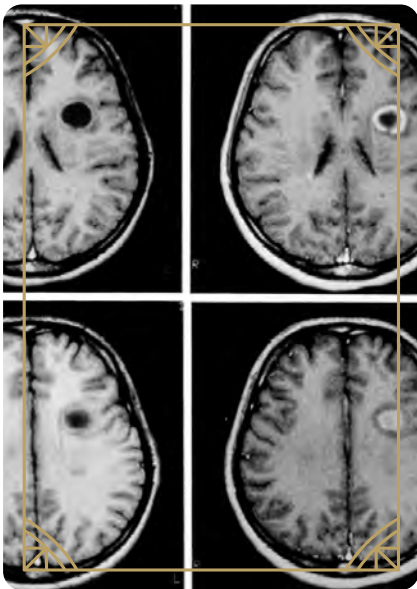
Ze bevinden zich aan de rand van de actieve chronische plaques en liggen aan de basis van de continue en verraderlijke vernietiging van de myeline-omhulsels, waardoor de demyeliniserende letsels langzaam groter worden ('chronic expanding lesions'). Ze worden ook geactiveerd door de degeneratie van de zenuwvezels (axonen).





De fase 3 studie met de naam HERCULES omvatte 1131 patiënten in de progressieve fase van hun ziekte, bij wie er gedurende minstens 2 jaar voor het begin van de klinische studie geen opflakkeringen waren geweest.

Gemiddeld hadden deze patiënten al 7 jaar geen opflakkering meer vertoond en lag hun invaliditeitsscore (EDSS) tussen 3 (aanzienlijke handicap in een neurologische functie) en 6,5 (kunnen stappen met dubbele ondersteuning over een twintigtal meter). 60% van de patiënten in de studie moesten geholpen worden bij het stappen, wat wijst op de vergevorderde handicap van de onderzochte populatie.



HERSEN-MRI

onthult een volumineuze demyeliniserende laesie, met weefselafbraak in het centrum ("black hole") en contrastopname die het doorbreken van de bloed-hersenbarrière en het acute karakter van de ontsteking aantoont

Het belangrijkste resultaat van deze studie was dat werd aangetoond dat tolebrutinib de progressie van de handicap met 31% vertraagt in vergelijking met de placebogroep. Dat verschil is statistisch bijzonder significant. Er was ook bij 10% van de behandelde deelnemers een bevestigde verbetering van de handicap, dat is 2 keer meer dan bij degenen van de placebogroep.

Deze aanwijzing als 'doorbraaktherapie' toont dat tolebrutinib het potentieel heeft om de progressie van de handicap te vertragen en dus te beantwoorden aan een essentiële medische behoefte voor MS-patiënten met een progressieve vorm van de ziekte.

OLIGODENDROCYT-MYELINE-AXON COMPLEX

Hoofddoelwit van auto-immuniteit
bij multiple sclerose



De voornaamste bijwerking was een toename van de leverenzymen voorbij 3 keer de bovengrens van de normale waarde, bij 4,1% van de deelnemers (en bij 1,6% in de placebogroep). Al deze gevallen van verhoging van de leverenzymen verdwenen zonder bijzondere medische ingreep. Er is nu een studie van tolebrutinib aan de gang bij primair progressieve multiple sclerose (PERSEUS). De resultaten daarvan worden verwacht in de tweede helft van 2025.

Wat zeker het grote verschil maakt tussen tolebrutinib en de andere behandelingen die momenteel worden gebruikt bij multiple sclerose, is dat het zich niet alleen richt op de adaptieve immuniteit (B-lymfocyten), maar ook op de aangeboren immuniteit die wordt gevormd door de macrofagen en de microglia-cellen. Een ander belangrijk element is het vermogen van het geneesmiddel om het centrale zenuwstelsel binnen te dringen en er lokaal de demyeliniserende letsels aan te pakken.

Doordat het zich specifiek op de macrofagen en microglia-cellen richt, opent dat zeker nieuwe perspectieven voor de behandeling van multiple sclerose. In de toekomst zouden immunomodulerende en ontstekingsremmende geneesmiddelen mogelijk kunnen samengaan met medicatie die de macrofagen van meet af aan deactiveert. De progressie onafhankelijk van relapsactiviteit (PIRA of Progression Independent of Relapse Activity) zou hiermee heel vroeg vermeden kunnen worden. Zodoende zouden gelijktijdig de 2 hoofdmechanismen worden geblokkeerd die demyelinisatie veroorzaken: de acute demyelinisatie door de toename van inflammatoire bloedcellen, en de chronische demyelinisatie door de lokale activering van de macrofagen.

Prof. Emeritus **Christian Sindic**

MACROFAGEN EN MICROGLIA

HET RAADSEL VAN DEZE TWEESNIJDENDE IMMUUNCELLEN

Bij multiple sclerose (MS) valt het immuunsysteem bij vergissing het zenuwstelsel aan, waardoor de hersenen en het ruggenmerg schade oplopen.

Het immuunsysteem beschermt het lichaam normaal tegen infecties, maar bij MS-patiënten wordt het hyperactief. Deze abnormale reactie wordt uitgelokt door een combinatie van genetische en omgevingsfactoren. Er komen dan immuuncellen in de hersenen en het ruggenmerg terecht, waardoor er zenuwweefsel ontstoken raakt en aangetast wordt.

Die schade verstoort de communicatie tussen de zenuwcellen en leidt tot diverse neurologische symptomen, zoals spierzwakte, evenwichtsproblemen, coördinatiemoeilijkheden, stramheid, vermoeidheid en gezichtsstoornissen. Deze symptomen kunnen zich voordoen in periodes (zogenaamde relapsen) of mettertijd geleidelijk verergeren.



Een groep immuuncellen die bij MS een sleutelrol spelen, zijn de fagocyten. Deze cellen staan centraal in de immuunrespons en zijn overvloedig aanwezig in door MS aangetaste hersengebieden.

Van fagocyten bestaan er verschillende subtypes, zoals macrofagen en microglia. Macrofagen komen voort uit monocytten in het bloed en dringen het centrale zenuwstelsel (CZS) binnen tijdens de vorming van MS-lletsels. Microglia zijn dan weer immuuncellen die al in de hersenen aanwezig zijn.

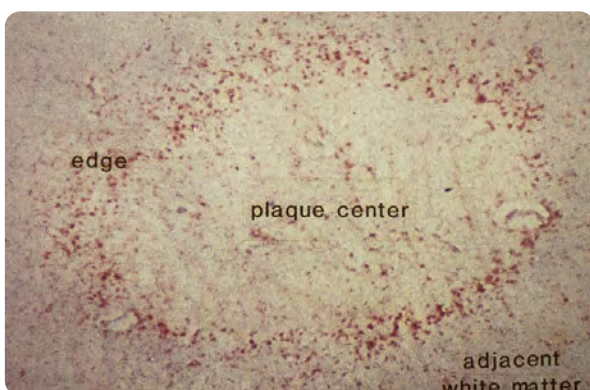
Zowel macrofagen als microglia worden bij MS geactiveerd en tasten mee de zenuwen aan. Ze breken de myeline af, de vetachtige stof die rond de zenuwvezels zit. Myeline is cruciaal voor het snel en doeltreffend doorgeven van zenuwsignalen. Wanneer deze stof beschadigd raakt, is dat nefast voor de communicatie tussen de zenuwcellen. Dat leidt tot de neurologische problemen die kenmerkend zijn voor MS.

De hersenen zijn van nature in staat om beschadigde myeline te herstellen. Dat proces heet remyelinisatie en kan de zenuwfunctie herstellen. Onderzoekers schuiven het stimuleren van remyelinisatie dan ook naar voren als een belangrijke strategie in de behandeling van MS. Om dit mogelijk te maken, moeten de hersenen eerst een omgeving binnen het letsel tot stand brengen die het herstel ondersteunt. Hoewel er verschillende celtypes en processen bij betrokken zijn, spelen de fagocyten een hoofdrol in twee belangrijke fasen.

Een gezonde immuunrespons helpt de ontsteking wegwerken en ondersteunt de aanmaak van nieuwe cellen die myeline produceren. Bij MS mislukt de overgang echter vaak en blijven de fagocyten in een chronische staat van ontsteking. Door deze langdurige activering ontstaan hersenletsels die zich langzaam uitbreiden en remyelinisatie verhinderen. De aanwezigheid van deze letsels is nauw verbonden met de progressie van de ziekte.

Het is nog niet helemaal duidelijk waarom fagocyten in MS-laesies niet overgaan naar de staat waarin ze het herstel bevorderen, maar verschillende factoren spelen daarin mee. Eén belangrijke factor is de aanhoudende activering van het immuunsysteem door de auto-immune aard van MS.

Daarnaast raken de fagocyten overstelpt door de vele myelineresten die ze moeten opruimen. Door de buitensporige toename van myeline-afgeleide lipiden is hun werking verstoord en verkeren ze in een schadelijke staat van ontsteking. Ook factoren zoals genetische aanleg, veroudering, gender, voeding en infecties kunnen er mee voor zorgen dat de letsels bij MS zich niet herstellen.



CHRONISCHE ACTIEVE LAESIE
MET GEACTIVEERDE FAGOCYTEN
IN DE PERIFERIE



Aangezien onverminderde ontsteking een centrale rol speelt bij MS, bestuderen onderzoekers therapieën die ze doen verdwijnen en op die manier de remyelinisatie stimuleren. De huidige behandelingen hebben als doel het binnendringen en de activiteit van fagocyten in de hersenen te onderdrukken. Zo blokkeren geneesmiddelen als Natalizumab en Fingolimod de moleculen die immuuncellen nodig hebben om het CZS binnen te dringen, terwijl BTK-remmers en dimethylfumaraat de inflammatoire werking ervan helpen verminderen.

Er worden ook experimentele methoden ontwikkeld om fagocyten meer specifiek aan te pakken in het CZS. Daartoe behoren het verhogen van de opruiming van myelineresten en het verbeteren van de verwerking van lipiden, het herprogrammeren van het celmetabolisme, het verhogen van de productie van lipidemediatoren die de ontsteking wegnemen, en het verminderen van oxidatieve stress.



Hoewel veel van deze strategieën beloftevol bleken in preklinische modellen, is verder onderzoek nodig om de werkzaamheid bevestigd te zien in klinische proeven.

Omdat MS er bij elke patiënt anders uit ziet, is het van essentieel belang om behandelingen op maat te ontwikkelen. Door de complexiteit van de ziekte zal waarschijnlijk een combinatie van methoden nodig zijn die verschillende aspecten van het ziektebeeld van MS aanpakken.

Ondanks deze uitdagingen bieden de vorderingen in het onderzoek hoop voor toekomstige therapieën die de progressie van de ziekte kunnen vertragen en zelfs het herstel kunnen bevorderen.

Prof. Jerome Hendriks
HOGLERAAR NEUROIMMUNOLOGIE
UNIVERSITEIT HASSELT



VERTROUWEN EN GELOVEN IN DE TOEKOMST



Draag bij aan het onderzoek door de Charcot Stichting te steunen.

Versnel het onderzoek naar multiple sclerose en heb impact op duizenden levens. De Charcot Stichting is de enige onafhankelijke organisatie in België die zich toelegt op fundamenteel onderzoek naar deze ziekte.

1 dag
onderzoek=

7€ /maand
1 jaar lang

Laat een legaat na



3 REDENEN

- Omdat MS nog ongeneeslijk is, omdat het heel vaak evolueert naar een handicap en het leven van duizenden mensen ingrijpend verandert.
- Omdat alle inspanningen die we nu kunnen doen, ons dichterbij oplossingen brengen. De ziekte afremmen, de schade die ze toebrengt herstellen en ze op een dag helemaal overwinnen.
- Omdat wij ons ertoe verbinden uw legaat volledig te investeren in het onderzoek naar multiple sclerose.

BELAST TEGEN 0%

In Vlaanderen zijn schenkingen en legaten aan liefdadigheidsinstellingen sinds 2021 vrijgesteld van schenkings- en successierechten. Vraag meer informatie aan uw notaris.

Heeft u nog vragen?

Wij zijn er om ze in alle discretie te beantwoorden.

isabelle.bloem@fondation-charcot.org
of telefonisch op +32 (0)2 426 49 30



Doe een gift

AFTREKBAARHEID

Elke gift vanaf € 40 is fiscaal aftrekbaar. Sinds december 2023 moet het Rijksregisternummer* van de schenkers worden toegevoegd in de fiches 281.71 bij de jaarlijkse elektronische aangifte via Belcotax.

- Als u online een gift doet, kunt u ons uw NN meedelen via het daartoe bestemde veld in het formulier.
- Als u een klassieke bankoverschrijving doet en een fiscaal attest wilt ontvangen, bezorg ons dan uw NN* op het e-mailadres **privacy@fondation-charcot.org**

*  Rijksregisternummer dat op de keerzijde van de identiteitskaart staat

Hoe een gift doen?

Via overschrijving of domiciliëring
BE43 0001 6000 1601

Of door de QR-code te scannen →



OP DE AFFICHE



Op zondag 25 mei zullen
137 sporters lopen
voor het onderzoek.

**U kunt hen
sponsoren.**

20km.sclerose.be →





**FONDATION
CHARCOT
STICHTING**

Fondation d'utilité publique

Sous le Haut Patronage
de Sa Majesté la Reine



Avenue Huart Hamoir 48
1030 Bruxelles

+32 (0)2 426 49 30

info@fondation-charcot.org