



Links: gezond zenuw- en spierweefsel. Rechts: weefsel dat aangetast is door ALS.

WINNAAR EOS SCRIPTIEPRIJS

Stapje dichterbij therapie voor ALS

Wie de diagnose ALS krijgt, overlijdt doorgaans binnen de vijf jaar aan de zenuwziekte. Een nieuwe strategie remt de ziekte bij muizen gevoelig af.

Door Caroline EYKENS

ALS (amyotrofe laterale sclerose) is een ongeneeslijke aandoening waarbij de motorische zenuwcellen afsterven. Die cellen zijn een belangrijke schakel in het overbrengen van commando's van de hersenen naar de spieren. Ze zorgen ervoor dat onze spieren samentrekken als we actie ondernemen en verslappen in rust. ALS-patiënten krijgen bijgevolg last van verzwakte spieren, onwillekeurige spierbewegingen en verlamming. Uiteindelijk sterven de meeste patiënten doordat hun ademhalingsspieren verlamd raken. ALS steekt meestal de kop op rond de leeftijd van vijftig à zestig jaar en kan iedereen overkomen. Een doeltreffende behandeling is er niet. De enige hulp die de medische wereld kan bieden, zijn middelen om de levenskwa-

liteit zo goed mogelijk te bewaren tijdens het vreselijke aftakelingsproces. Wetenschappers zoeken al jaren naar de precieze oorzaak van ALS. Samen met mijn collega's

Bij ALS-muizen had het verwijderen van de Notch-1 receptor een gunstig effect

aan de KU Leuven vestigde ik de aandacht op cellen die belangrijk zijn voor de ondersteuning van de motorische zenuwcellen: de oligodendrocyten.

ANTENNE

Wereldwijd worden ALS-muizen ingezet als proefdieren bij neurobiologisch onder-

zoek. Die muizen hebben, net als sommige ALS-patiënten, een erfelijke afwijking in het SOD1-gen. Door die afwijking in het DNA sterven de motorische zenuwcellen geleide-

lijk af. Dat leidt zowel bij de patiënt als in het muismodel tot verlamming en uiteindelijk tot de dood.

Bij de ALS-muizen en -patiënten sterven de oligodendrocyten af nog voor de ziekte doorbreekt. Die steuncellen staan in nauw contact met de motorische zenuwcellen en vervullen een dubbele functie. Enerzijds voor-

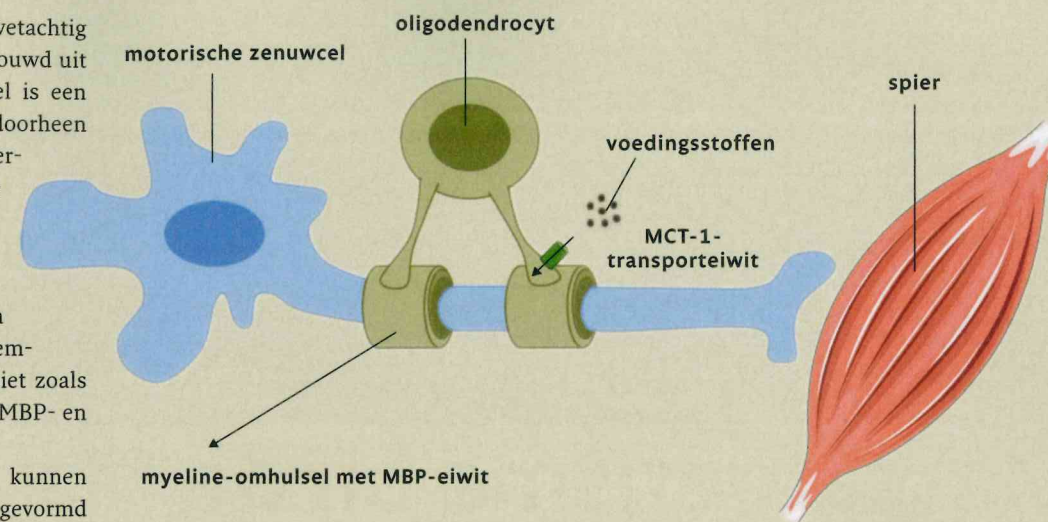
zien ze de zenuwuitlopers van een vetachtig omhulsel, dat onder meer is opgebouwd uit het MBP-eiwit. Door dat omhulsel is een snelle signaaloverdracht mogelijk doorheen het centraal zenuwstelsel. Anderzijds bevoorraden ze de motorische zenuwcellen met de nodige voedingsstoffen via MCT-1-transporteiwitten.

De afgestorven oligodendrocyten worden vervangen door nieuwe exemplaren, maar bij ALS werken die niet zoals het hoort. Ze produceren te weinig MBP- en MCT-1-eiwitten.

Aangezien oligodendrocyten niet kunnen delen, worden de nieuwe cellen gevormd uit een reservoir van voorlopercellen. Op die voorlopercellen is de Notch-1 receptor aanwezig, een soort antenne die signalen ontvangt en uitzendt. Die receptor verhindert de uitgroei van oligodendrocyt-voorlopercellen tot functionele oligodendrocyten. Om onze hypothese te staven, onderzochten we of de verwijdering van de Notch-1 receptor bij ALS-muizen een gunstig effect zou hebben op het ziekteproces.

ZIEKTE AFREMME

We weten dus dat bij ALS de oligodendrocyten niet goed werken. Zal verwijdering van de Notch-1 receptor de functie van die cel-



Oligodendrocyten omhullen de zenuwuitlopers met myeline. Dat omhulsel zorgt voor een snelle signaaloverdracht doorheen het centraal zenuwstelsel. Daarnaast voeden oligodendrocyten de motorische zenuwcellen via MCT-1-transporteiwitten.

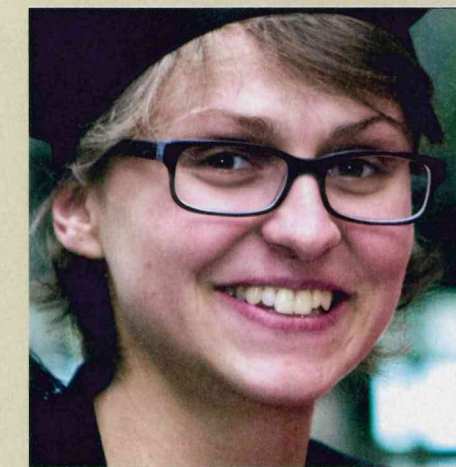
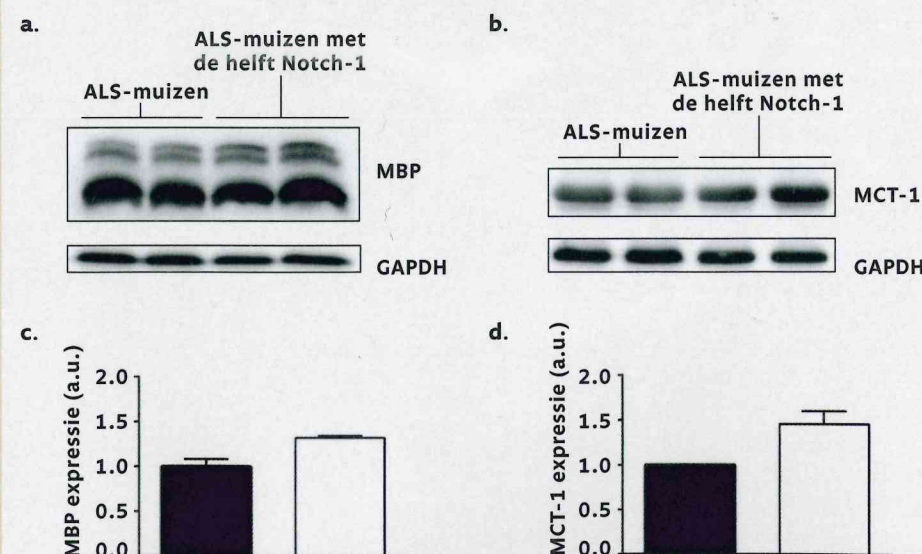
len verbeteren? Onderzoek wees uit dat ALS-muizen met een kleinere hoeveelheid van de Notch-1 receptor een stijging van MBP en MCT-1 vertoonden in het ruggenmerg, in vergelijking met de ALS-muizen waarbij de receptor normaal aanwezig was (zie 'Onderzoeksresultaten'). Aangezien beide eiwitten een idee geven over de werking van de oligodendrocyten, wijst die waarneming op een betere functie van de steuncellen na Notch-

1-verwijdering bij ALS. Onze resultaten suggereren dat Notch-1-verwijdering het eerste belangrijke symptoom van ALS kan tegengaan: het terugtrekken van de uitlopers van de motorische zenuwcellen uit de spier die ze bezenen. Bij de muizen maakte een groter aantal uitlopers in elk geval contact met de kuitspier. Dat vertaalde zich in een betere prikkelgeleiding in de spier, zoals we konden zien aan de reactie op het toedienen van elektrische schokjes.

De Notch-1-receptor zou dus een mogelijk therapeutisch aangrijpingspunt kunnen vormen in de strijd tegen de vreselijke aandoening. Met die ontdekking kunnen we ALS waarschijnlijk niet genezen, maar het geeft ons misschien wel de mogelijkheid om de ziekte af te remmen. ■

Onderzoeksresultaten

Bij ALS-patiënten werken de oligodendrocyten - die onder meer zorgen voor een goede ondersteuning van de zenuwcellen - niet goed. De oorzaak ligt waarschijnlijk bij de Notch-1 receptor, een soort antenne op de cel. We maakten de vergelijking tussen twee 'normale' ALS-muizen en twee ALS-muizen met maar de helft van de gewone hoeveelheid van de Notch-1 receptor. Bij die laatsten steeg de hoeveelheid MBP-eiwit (c) en MCT-1-transporteiwit (d) (witte balken). De resultaten zijn weergegeven als *arbitrary units* (a.u.). Aangezien beide eiwitten de werking van de oligodendrocyten beïnvloeden, wijzen de resultaten op een betere functie van de steuncellen na verwijdering van Notch-1.



Caroline Eykens is in juli afgestudeerd als biomedicus aan de KU Leuven. Met haar onderzoek won ze de Eos-scriptieprijs 2013. Momenteel werkt ze verder op dit onderwerp als promovenda bij het Laboratorium voor Neurobiologie (Vesalius Research Center, VIB) aan de KU Leuven.