De gezichten achter MS-onderzoek

Veel **nieuwe antwoorden**, maar ook steeds **nieuwe vragen**

In Nederland is sprake van hooggekwalificeerd onderzoek naar MS. Daarbij zijn - niet in het minst door de financiële steun van de Stichting MS Research - steeds weer nieuwe onderzoeksprojecten uitgezet, die steeds opnieuw belangrijke antwoorden hebben opgeleverd. Toch is intussen het aantal vragen bepaald niet minder geworden en zou onderzoek waarschijnlijk nog jaren moeten worden voortgezet. Zelfs op de basisvraag, hoe ontstaat MS, is het antwoord nog steeds niet eenduidig, zelfs niet bij de topwetenschappers op dit gebied in Nederland.

Voorop prof.dr. Bernard Uitdehaag, directeur van het zogeheten MSCA. Hij zegt: "Onderzoek maakt zelden een drastische koerswijziging. Maar geleidelijk aan veranderen gedachten over de ziekte MS wel. Werd voorheen nog gedacht dat MS puur een ontstekingsziekte is, nu wordt steeds duidelijker dat de afbraak van zenuwen ook heel belangrijk is. Het idee is, dat de afbraak van zenuwen verantwoordelijk is voor de steeds verdergaande verslechtering, de progressie van de ziekte. Sommige vooruitstrevende onderzoekers denken zelfs dat de afbraak van zenuwen het ontstaan van de ziekte MS bepaalt". Daarmee duidt hij vooral op prof.dr. Jeroen Geurts, ook van het VUmc. Hij kwam afgelopen tijd uitgebreid in de publiciteit met de stelling dat "niet zozeer de zogeheten witte stof in de hersenen, maar veeleer de grijze stof voor problemen zorgt". Die grijze stof is het deel van de hersenen waarbinnen belangrijke zenuwlichamen zitten als de thalamus, een belangrijke centrale kern die onder meer een rol speelt bij de denkprocessen, maar ook bij de motoriek – het bewegen – en de sensoriek – alle zintuigen. De witte stof verwijst naar de kleur van de verbindende banen tussen zenuwcellen. Van die witte stof waren de problemen al eerder in beeld, "maar we wisten lange tijd niet dat er bij MS ook erg veel afwijkingen in de grijze stof zitten", aldus professor Geurts.

Ziekteverloop voorspellen

Intussen concentreert zich het MS Centrum Rotterdam - verbonden aan de Erasmus Universiteit - meer en meer op mogelijkheden het ziekteverloop van MS te voorspellen. Prof.dr. Rogier Hintzen, hoofd van dit MS-centrum: "Daarmee hebben we in 2014 weer goede stappen gezet. Bijvoorbeeld door het onderzoek van de zojuist tot doctor gepromoveerde Tessel Runia. Zij heeft onder meer ontdekt dat er een verband is tussen lage vitamine D-waarden in het bloed en het optreden van aanvallen van MS".

Maar voorspellen is nog niet te beïnvloeden?
"Wel degelijk. Voorspellen van een bepaald beloop kan leiden tot betere informatieverschaffing en gerichter advies aan patiënten".
Ook in Amsterdam zijn op dit gebied stappen gezet. Professor Uitdehaag: "We zijn ons meer en meer gaan focussen op het afremmen van de progressie van de ziekte onder meer door het bestuderen van de afbraak van zenuwen. Het doel is met enkele, in 2014 in gang gezette studies, behandelingen te vinden die de progressie van de ziekte kunnen stoppen, zodat zowel lichamelijke achteruitgang als problemen met het denkvermogen bij mensen met MS voorkomen kunnen worden". Voor die studies heeft Amsterdam in 2014 een subsidie van anderhalf miljoen euro gekregen van de Stichting MS Research.

Verschillen

Professor Hintzen wijst erop dat er binnen zijn onderzoeksteam het afgelopen jaar ook steeds meer aandacht is gekomen voor verschillende, op MS lijkende ziektepatronen. "Zeer belangrijk, want soms bestaat er de neiging al deze lijkende ziektes op dezelfde manier en dus ook met dezelfde medicamenten te bestrijden, terwijl dat laatste mogelijk levensgevaarlijk kan zijn. Denk aan de nieuwe medicijnen voor MS bij iemand die eigenlijk NMO heeft". Dat is neuromyelitis optica, vroeger ook wel de ziekte van Devic genoemd. Hij sluit niet uit "dat er belangrijke informatie over de verschillende

De gezichten achter MS-onderzoek

ziektebeelden binnen het MS-spectrum zal komen. Dit als resultaat uit meer fundamenteel biologisch onderzoek. Zo zijn we erg enthousiast over het werk met immuuncellen die we uit hersenweefsel van mensen met MS hebben gekweekt. Voor ons staat herkenning van het Epstein-Barrvirus door het afweersysteem weer flink op de kaart". Dit virus is bekend van de ziekte van Pfeiffer.

Polman

Het onderzoek in Nederland heeft eind vorige eeuw een extra stimulans gekregen door Hintzens beroemde Amsterdamse voorloper als MS-hoogleraar, de eerste op dit gebied: Prof.dr. Chris Polman. Hij was in die tijd algemeen directeur van het met financiële steun van de Stichting MS Research opgerichte MS-Centrum Amsterdam van het VUmc. In de loop der jaren is dat onder zijn leiding uitgegroeid tot wat algemeen wordt gezegd één van de top 5 MS-centra ter wereld.

Polman staat internationaal te boek als de belangrijkste MS-onderzoeker van de afgelopen kwarteeuw. Speelde in het bijzonder een belangrijke rol als het gaat om onderzoek naar het in beeld brengen van MS met behulp van *Magnetic Resonance Imaging (MRI)*. Een techniek waarmee met behulp van metingen met magneetvelden in het centrale zenuwstelsel is te kijken. Volgens Polman is dit te rekenen tot de belangrijkste wetenschappelijke uitvinding aller tijden, omdat daarmee nu met grotere zekerheid en sneller is vast te stellen of iemand MS heeft.

Professor dr. Polman. Het aan hem aangeboden portret is een mozaïek bestaande uit 1500 weergaven van 50 medewerkers van het MSCA. Polman kreeg het als afscheidscadeau overhandigd op 25 november 2013 in De Rode Hoed in Amsterdam.

Polman heeft anderhalf jaar geleden zijn directeursstoel van het VUmc MS-Centrum Amsterdam verwisseld voor die van een zetel in de raad van bestuur van het VUmc. Professor Uitdehaag is zijn opvolger.

Cognitieve stoornissen

Maar het zijn niet alleen deze hoofdrolspelers in onderzoek die aandacht vragen. Wat te zeggen van dr. Menno Schoonheim die in Amsterdam intensief speurt naar de oorzaken van die eerder genoemde problemen met het denkvermogen, de zogeheten cognitieve stoornissen, bij mensen met MS.

Schoonheim kwam in 2014 met een belangrijk tussenbericht: "Wij hebben aanwijzingen dat bij sommige mensen met MS de onbeschadigde delen van de hersenen werk overnemen van beschadigde delen: met andere woorden;

Prof.dr. Rogier Hintzen, ErasMS Rotterdam.

De gezichten achter MS-onderzoek

Dr. Menno Schoonheim, MSCA.

Dr. Hanneke Hulst, MSCA.

functionele reorganisatie". Eerder waren daar overigens ook al aanwijzingen over te horen van zijn collega dr. Hanneke Hulst, in het afgelopen jaar gepromoveerd tot doctor. Zij is in het bijzonder op zoek naar middelen om voor mensen met MS de storingen in het geheugen, de concentratie en de aandacht te bestrijden.

Kinderen met MS

Zijn dat in zekere zin uitgesproken problemen voor de wat oudere mensen met MS, ook MS bij kinderen krijgt in toenemende mate aandacht van de onderzoekers. Zo timmert in Rotterdam dr. Immy Ketelslegers aan de weg, werkzaam voor het Nationaal Kinder MS Centrum dat is verbonden aan het ErasMS in Rotterdam. Zij verwierf voor neurologisch onderzoek naar MS en soortgelijke aandoeningen bij kinderen vorig jaar de doctorstitel.

Haar stellingnamen komen erop neer dat dergelijke aandoeningen bij kinderen lang niet altijd zijn wat het lijkt. "Als een kind een eerste ontsteking krijgt in de hersenen of het ruggenmerg, dan kan dat nog van alles worden. Een kwart van die kinderen blijkt *Acute Disseminated Encephalomyelitis,* ADEM, te hebben, een aandoening van het centrale zenuwstelsel. En van die groep ADEM-patiënten krijgt uiteindelijk, laat ik zeggen sléchts, 6 procent de diagnose MS. En dan zijn er nog varianten".

Groningen

Het mag trouwens zo zijn dat zich in Amsterdam en Rotterdam de grootste MS-onderzoekscentra bevinden van Nederland, ook elders zijn Nederlandse wetenschappers hard op zoek naar de antwoorden op vele vragen die met MS samenhangen. Hoe het komt dat het immuunsysteem verstoord raakt. Of er sprake kan zijn van erfelijkheid. Welke virussen wellicht een hoofdrol spelen. Of daar sommige mensen meer vatbaar voor zijn dan anderen... enzovoort. Een deel van al die wetenschappers richt zich vooral op de bij MS geconstateerde afbraak van myeline, de beschermende isolatie rondom zenuwbanen.

Zonder die isolatie raakt de doorgifte van zenuwsignalen verstoord en dat nu is precies bij mensen met MS het geval. Naar dat proces, en in het bijzonder of het omkeerbaar is, speurt dr. Wia Baron, verbonden aan het Universitair Medisch Centrum Groningen en het MS Centrum Noord Nederland. Haar hele wetenschappelijke leven is ze al op jacht naar die ene prooi: een deugdelijke myelinehersteller. Zij kreeg in 2004 van de Stichting MS Research hiervoor het MS Fellowship, een speciale studiebeurs van enige tonnen.

Dr. Immy Ketelslegers, ErasMS Rotterdam.

De gezichten achter MS-onderzoek

Als jonge promovendus is zij in 1994 begonnen met basaal onderzoek naar natuurlijke processen die essentieel zijn voor de aanmaak van myeline. "Immers je kunt alleen iets herstellen als je precies weet hoe het werkt. Op dit moment kijken we naar de oorzaak van het misgaan van myelinevorming bij MS, wat ons in staat stelt om methodes te ontwikkelen om het proces omkeerbaar te maken".
Dat het proces omkeerbaar is weet ze inmiddels zeker. "De *hardware*, dus de cellen die nodig zijn voor het maken van myeline, is aanwezig. Maar het blijkt dat de *software*, de signalen die nodig zijn om de her-aanmaak van myeline in goede banen te leiden, bij MS is ontregeld. Wij hebben gevonden dat het eiwit fibronectine samenklontert bij MS-patiënten, en dat deze *klonten* een kink in de kabel zijn voor het herstel van myeline. Ons onderzoek is er nu op gericht om manieren te ontwikkelen om de fibronectine-klonten in de aangetaste gebieden te verwijderen. Tevens zijn we op zoek naar methodes om de signalen van deze klonten te omzeilen. De eerste bevindingen met echte proeven zijn veelbelovend".

Wia Baron, tegenwoordig tevens lid van de Wetenschappelijke Raad van de Stichting MS Research, stelt "dat het inzicht krijgen in celbiologische processen essentieel en relevant is voor het ontwikkelen van methodes voor het herstel van myeline bij MS". Daarbij sluit ze niet uit dat er ook wat de myeline betreft meerdere problemen kunnen zijn. "We zijn gelukkig ook al een andere mogelijke boosdoener op het spoor", laat ze alvast doorschemeren.

Dr. Inge Huitinga, Nederlandse Hersenbank.

Hersenbank

Allen hebben vaak te maken met dr. Inge Huitinga, medisch-bioloog en directeur van de Nederlandse Hersenbank (NHB). Zij leidt bovendien vanaf 2007 een eigen onderzoeksgroep op het gebied van de neuro-immunologie bij het Nederlands Hersen Instituut. Zij is al sinds 1988 gespecialiseerd in MS-onderzoek, als één van de eersten in Nederland. Had in 1999 de primeur als MS Fellowshipper van de Stichting MS Research.
Haar neuroimmunologische onderzoeksgroep richt zich op de rol van zogeheten microgliacellen in de afbraak van de myeline. Microgliacellen zijn heel kleine cellen die verder goed werk doen door schadelijke stoffen te verwijderen. "Nog steeds zoek ik ernaar hoe het komt dat bij MS die microgliacellen ook de myeline als het ware opeten en hoe we dit kunnen voorkomen".
Voor dit onderzoek isoleert Inge Huitinga microgliacellen uit vers hersenweefsel van de NHB om die in kweek uitgebreid te bestuderen op het verband met het ontstaan van MS. Daarnaast kijken zij, en haar collega's, steeds meer naar de invloed daarop van geslachtshormonen en zogenoemde stresshormonen. Bovendien willen ze graag ontrafelen waarom mannen en vrouwen als regel een verschillende vorm van MS hebben. "Om zo hopelijk uit te komen op een therapie die effectief de ziekte MS kan stoppen of voorkomen".

De gezichten achter MS-onderzoek

Prof.dr. Jeroen Geurts, MSCA.

Kortom: een hersenbankier met een onderzoeksmissie. Daarmee de voetsporen volgend van prof.dr. Dick Swaab, één van de oprichters van de Hersenbank.
Haar groep werkt nauw samen met andere MS-onderzoekers, zoals met prof. Erik Boddeke in Groningen - met wie zij samen microglia-onderzoek doet - met prof.dr. Jeroen Geurts van VUmc en dr. Valeria Ramaglia van het Academisch Medisch Centrum (AMC) in Amsterdam, met wie zij samen onderzoekt hoe zenuwcellen in MS worden beschadigd.
De NHB heeft sinds 1990 van ongeveer 3700 overleden mensen de hersenen uitgenomen, van wie circa 1100 mensen

Dr. Wia Baron, MS Centrum Noord-Nederland.

zonder hersenziekte. "Want bij elk onderzoek is het nodig dat je van elke hersencel die ziek is ook dezelfde hersencel kan vinden die gezond is". Bij de uitgenomen hersenen waren er 220 van mensen die MS hadden. Van die 220 donoren heeft de NHB uitgebreid naar de kenmerken van MS gekeken. "Daarbij is steeds duidelijker geworden dat er verschillende ziektepatronen in de hersenen te zien zijn, die passen bij verschillend ziektebeloop en die zelfs verschillend zijn tussen man en vrouw". De onderzoekers bekijken of ook de oorzaak van de verschillende patronen verschillend is en of die misschien wel op verschillende manieren behandeld moeten worden.
Er zijn op dit moment ongeveer 3800 Nederlanders ingeschreven die een speciaal hersencodicil hebben ondertekend. Van hen zijn er ongeveer 480 MS-patiënt.
Het NHB-werk is mede mogelijk dankzij financiële steun van onder meer de Stichting MS Research en bij recent onderzoekswerk in het bijzonder nog door subsidies van de VriendenLoterij.