



Fondation Charcot Stichting Fundamenteel en klinisch onderzoek naar multiple sclerose

Laureaten 2018 van het Charcot Fonds



Prof. Dr. Geert van Loo
Prof. Dr. Mohamed Lamkanfi

Inflammation Research Center (IRC)
VIB/UGent
60.000€ / 2 jaar

Neuro-inflammatie

Activering van inflammasomen in microglia in de MS-pathologie

Microgliacellen zijn mononucleaire fagocyten in het centrale zenuwstelsel (CZS) die een functionele rol spelen in de immuunafweer en het optimaal functioneren van het CZS. Deze cellen kunnen evenwel een schadelijk pro-inflammatoir fenotype krijgen en ontstekingsreacties uitlokken in de hersenen, wat onder andere het geval is in de ziekte multiple sclerose (MS). Bijgevolg kan het inhiberen van de pro-inflammatoire status van microglia de ontwikkeling van de ziekte afremmen wat potentieel biedt voor de behandeling van MS. Daarvoor is echter een betere kennis vereist van de moleculaire mechanismen die betrokken zijn in de activering van microglia. Een van de cruciale mechanismen verantwoordelijk voor deze ontstekingsreacties is de activering van de inflammasomen, cytosolische multi-eiwitcomplexen die verantwoordelijk zijn voor de aanmaak van de inflammatoire cytokines interleukine-1 β (IL-1 β) en IL-18, en voor het proces van pyroptose, een lytische vorm van celdood die inflammatoire reacties uitlokt. Hoewel de activering van inflammasomen een rol speelt bij talrijke infectie-, immuun- en ontstekingsprocessen, is nog heel weinig geweten over hun specifieke aandeel in de ontsteking van het CZS en MS. Ons project wil mee een beter inzicht verschaffen in de specifieke rol van de inflammasomen en hun activatie in de microglia in de context van MS.

«Studie van de activering van inflammasomen in de microglia, in het kader van de MS- pathologie»

Chronische ontsteking draagt bij tot het ontstaan van diverse ziekten, waaronder multiple sclerose (MS), de meest voorkomende ontstekingsziekte van het centrale zenuwstelsel (CZS). Ons onderzoek is gericht op een beter begrip van de rol van microglia, een bijzonder type van hersencellen, in de ontsteking van het CZS en de MS-pathologie. De microglia zijn betrokken bij de activering van de zogenaamde «inflammasomen», cellulaire eiwitcomplexen die verantwoordelijk zijn voor de aanmaak van belangrijke ontstekingsmediatoren in de hersenen. Door onderzoek naar de moleculaire mechanismen van de activering van de inflammasomen in de microglia, hopen wij onze kennis te vergroten betreffende de ziekte MS om op die manier betere therapieën te ontwikkelen.



Prof. Dr. Peter Ponsaerts
Dr. Debbie Le Blon

Laboratory of Experimental Hematology
Vaccine and Infectious Disease Institute
UAntwerpen
30.000 € / 2 jaar

Neuro-inflammatie

Toepassing van menselijke hersenorganoïden in 3D ter beoordeling van de daadkracht van interleukine 13 om schadelijke immuunreacties van microglia en macrofagen te blokkeren.

Multiple sclerose (MS) is een chronische auto-immuunziekte van het centrale zenuwstelsel (CZS), waarbij de infiltratie van mononucleaire cellen wordt gezien als een hoofdfactor van demyelinisatie, gliose, axonale laesies en neuronaal functieverlies. Wij hebben de vorige zes jaren onderzocht of immuunmodulatie met interleukine (IL) 13 de voortgang van de ziekte kan afremmen. Onze preklinische studies uitgevoerd op het cuprizone-geïnduceerde inflammatie-/demyelinisatiemodel bij de muis hebben het principe aangetoond, maar momenteel weten we nog niet of menselijke microglia en macrofagen even gevoelig zijn voor IL13 in een pro-inflammatoire MS-omgeving. Aan de hand van 3D-celculturen afkomstig van menselijke pluripotente stamcellen willen wij bijkomende preklinische argumenten aanreiken voor het gebruik van IL13 als nieuwe aanpak van MS in een gevorderd stadium.

«Toepassing van menselijke hersenorganoïden in 3D ter beoordeling van de daadkracht van interleukine 13 om de schadelijke immuunreacties van microglia en macrofagen te blokkeren in een pro-inflammatoire MS-achtige omgeving.»

Multiple sclerose (MS) is een chronische auto-immuunziekte van het centrale zenuwstelsel waarbij myelineverlies, dat uiteindelijk leidt tot neurodegeneratie, wordt veroorzaakt door infiltratie van diverse immuuncellen. De eerstelijns immuunreactie omvat microglia, afkomstig van de hersenen zelf, en macrofagen, afkomstig van het bloed. De voorbije 6 jaar onderzochten wij of immuunmodulatie van microglia en/of macrofagen door het cytokine interleukine 13 (IL13), om te een remmend effect kan hebben op de voortgang van de ziekte. Uit preklinische studies op een MS-model bij de muis is gebleken dat de plaatselijke toediening van IL13 leidt tot minder verlies van myeline en myelineproducerende cellen. De volgende stap zal er nu in bestaan de daadkracht van IL13 aan te tonen op menselijk hersenweefsel dat op basis van stamcellen in het laboratorium wordt gekweekt.



Prof. Dr. Niels Hellings
Prof. Dr. Anitha Ethirajan
Prof. Dr. Tanja Junkers

UHasselt
BIOMED & Imo-Imomec
25.000€

Beeldvorming en Nanopartikels

Het gebruik van doelgerichte nanopartikels bij beeldvorming van ziekteprocessen in de hersenen van mensen met progressieve MS.

Terwijl uitgebreid onderzoek is verricht naar de ziektemechanismen van MS, is nog weinig geweten over de exacte etiologie van deze ziekte. De beperkte toegankelijkheid als gevolg van de aanwezigheid van een bescherm laag, de bloed-hersenbarrière (BHB) genaamd, vormt een obstakel voor onderzoek van het aangetaste centrale zenuwstelsel (CZS) bij de patiënten. Deze barrière werkt als een zenuwbeschermend schild doordat het vreemde stoffen blokkeert, waaronder ook de beeldvormingstracers die de ziekteprocessen zouden kunnen helpen weergeven en monitoren. In dit project worden gefunctionaliseerde tracers ontwikkeld voor onderzoek van de ziekteactiviteit achter een gesloten BHB. Als dit lukt, zullen ze een beter en nauwkeuriger inzicht verschaffen in progressieve MS en een eenvoudigere evaluatie mogelijk maken van de behandelingen voor deze subpopulatie van patiënten waarvoor tot heden efficiënte behandelingen ontbreken.

«Doelgerichte nanopartikels zullen ons helpen om de pathologische processen in de ontstoken hersenen van patiënten met progressieve MS op te volgen en de ontwikkeling van nieuwe behandelingen voor deze patiënten te bespoedigen»

Vandaag zijn er heel wat behandelingen voorhanden voor MS-patiënten. Deze geneesmiddelen kunnen de ziekte afremmen, maar niet genezen. Als de patiënten in de progressieve fase terechtkomen, zijn de behandelingen niet langer werkzaam en is de prognose onzeker. Er is een beter inzicht nodig in de mechanismen van progressieve MS om therapeutische oplossingen te kunnen aanreiken. In het kader van dit project worden gerichte nanopartikels ontwikkeld die tijdens de progressieve fase van de ziekte de ontstoken hersenen kunnen binnendringen, zodat het ziekteproces in beeld kan worden gebracht. Op basis van deze observaties kunnen mogelijk nieuwe therapeutische strategieën worden ontwikkeld voor deze patiëntengroep, waarvoor tot heden efficiënte behandelingen ontbreken.



**Prof. Dr. Jerome Hendriks
Dr. Jeroen Bogie**

UHasselt
BIOMED
39.000€ / 2 jaar

Neuro-inflammatie

Vetzuurmetabolisme in de controle van het fenotype van de schuimige fagocyten bij MS

Multiple sclerose (MS) is een neurodegeneratieve auto-immuunziekte van het centrale zenuwstelsel waarin de fagocyten een cruciale rol spelen. Fagocyten die overblijfselen van myeline (schuimige fagocyten) bevatten, vormen het meest voorkomende celtype in MS-lletsels en laten een tijdelijk wondhelingsfenotype zien. Het hoe en waarom van dit fenotype is vandaag nog niet echt duidelijk. Onze recente gegevens wijzen erop dat de langdurige ophoping van intracellulair myeline het wondhelingsfenotype van de myelinebevattende fagocyten verstoort. Tevens maken ze duidelijk dat een bij het vetzuurmetabolisme betrokken enzym mee aan de basis ligt van deze verandering van het ontstekingsfenotype. Een belangrijke vaststelling is dat dieren zonder dit enzym in *in vivo* modellen blijf geven van een verminderde neuro-inflammatie en een beter herstel van het centrale zenuwstelsel. In deze studie valideren wij en gaan wij dieper in op de bepalende rol van dit enzym in het fenotype van de fagocyten bij MS-patiënten.

«Het lipidenmetabolisme speelt een sleutelrol in de schadelijke eigenschappen van de macrofagen bij MS-letsels»

De letsels als gevolg van multiple sclerose (MS) worden gekenmerkt door een overmatige infiltratie van immuuncellen, zoals macrofagen. Tot vandaag is nog niet duidelijk welke impact deze cellen hebben op het ontstaan en de voortgang van MS-letsels. Sommige studies geven aan dat ze er verantwoordelijk voor zijn, terwijl andere onderzoeken wijzen op beschermende kenmerken van de macrofagen. Uit onze recente bevindingen blijkt dat de lipiden een sleutelrol spelen in de schadelijke eigenschappen van macrofagen bij MS-letsels. In dit onderzoek willen wij nagaan of er bij MS-patiënten in verschillende stadia van de ziekte veranderingen in deze lipiden optreden. Tot slot kunnen onze bevindingen een verklaring geven voor de voortgang van de ziekte en leiden tot nieuwe en betere behandelingen.



Dr. Bieke Broux

UHasselt

BIOMED

30.000€

en

Prof. Dr. Georges Leclercq

Universiteit Gent

30.000€

Immunogenetica

ILC's bij multiple sclerose: implicaties van genetische risicovarianten

De aangeboren lymfoïde cellen (ILC's) zijn een recent beschreven populatie van lymfocyten met kenmerken van het aangeboren immuunsysteem, die kunnen worden ingedeeld in cytotoxische ILC's en «helper»-ILC's. ILC's werden omstandig beschreven bij ziekten met een verstoorde barrièrefunctie, zoals bij ontstekingsziekten van de darmen en de huid. Bij multiple sclerose (MS) is de bloed-hersenbarrière, die in normale omstandigheden voorkomt dat immuuncellen in het hersenparenchym binnendringen, verstoord. Dit, in combinatie met de gekende rol van ILC's bij barrière-aandoeningen en de genetische aanleg bij MS-patiënten, gaan wij ervan uit dat het aantal en de verdeling van de ILC's gewijzigd zijn bij MS-patiënten, en dat dit te maken heeft met de aanwezigheid van genetische risicovarianten die verband houden met MS.

«Ons uitgangspunt is dat het aantal en de verdeling van aangeboren lymfoïde cellen gewijzigd zijn bij MS-patiënten, en dat dit te maken heeft met de aanwezigheid van genetische risicovarianten.»

Een van de vroegste karakteristieke kenmerken bij de ontwikkeling van multiple sclerose (MS) is het binnendringen van immuuncellen van het bloed in de hersenen, waardoor ontsteking en weefselletsels ontstaan. Bij gezonde personen geraken de immuuncellen niet tot in de hersenen dankzij de bloed-hersenbarrière. De verstoring van deze barrière is dus een belangrijke, maar nog onvoldoende beschreven fase van MS. De rol van een bepaald type van immuuncellen, de aangeboren lymfoïde cellen (ILC's), werd beschreven in het kader van andere ziekten met een verstoorde barrièrewerking, zoals ontstekingsziekten van darmen en huid. Dit innoverende oogpunt kan therapeutische vooruitgang betekenen door de rol van de ILC's bij MS te verduidelijken.



Prof. Vincent van Pesch
Ms. L. D'auria
Ms. H.A. Dang
Ms. Z. Nasr
Mr. O. Perdaens

UCL
Unit of Neurochemistry
Institute of Neuroscience
Cliniques Universitaires Saint-Luc
30.000€ / 2 jaar

Neuro-immunologie

De neuro-inflammatoire rol van micro-RNA's in de extracellulaire vesikels: biomarkers en therapeutische hulpmiddelen voor de immuunderegulatie bij MS

De ontwikkeling van efficiëntere behandelingen tegen multiple sclerose (MS) wordt bemoeilijkt door de complexe en nog weinig gekende pathogenese. Het is dus belangrijk om nieuwe bioactieve moleculen te karakteriseren die een rol kunnen spelen in de inflammatoire of neurodegeneratieve aspecten van de ziekte. De communicatie van cel naar cel kan gebeuren via exosomen die micro-RNA bevatten. miRNA is niet-coderend genetisch materiaal, dat honderden genen kan reguleren. Verscheidene miRNA's werden met MS in verband gebracht, maar hun cellulaire oorsprong en hun biologische activiteit zijn voor het grootste deel nog niet gekarakteriseerd. Doel van dit vernieuwende project is het karakteriseren, zowel qua fenotype als qua functie, van de effecten van de combinatie van miRNA en extracellulaire vesikels (EV's) op de immuunderegulatie bij MS, om nieuwe signalerende paden en therapeutische targets te ontdekken.

«Dit project wil de rol van de circulerende extracellulaire vesikels en de micro-RNA's in de neuro-inflammatie onderzoeken, de pathogenese van MS ontcijferen en nieuwe therapeutische strategieën vastleggen.»

Over de pathogenese van multiple sclerose (MS), een immuungemedieerde ziekte van het centrale zenuwstelsel, weten we nog altijd onvoldoende. Ons onderzoek richt zich op de recent ontdekte biologische regulatoren, microRNA's, die in de lichaamsvochten circuleren binnen bolvormige lipidenstructuren, exosomen genaamd. Het is onze bedoeling onderzoek te doen naar het expressieprofiel van microRNA's, hun dragers (exosomen) in het cerebrospinale vocht en het bloed van MS-patiënten te karakteriseren. Tevens willen we hun cellulaire oorsprong bepalen en bestuderen op welke manier zij de inflammatoire respons reguleren tijdens de recurrenente en progressieve fase van de ziekte. Dat kan nieuwe biologische paden openen die een rol spelen in MS, en zou kunnen bijdragen tot de identificatie van nieuwe therapeutische targets.



Prof. Dr. Nathalie Cools

UAntwerpen

VAXINFECTIO

Laboratorium voor Experimentele Hematologie

59.005€

Immunotherapie

Gerichte tolerantie bij multiple sclerose: ontwikkeling van transgene T-celreceptor gemodificeerde regulerende T-lymfocyten die het myelinebasiseiwit herkennen

De regulerende T-lymfocyten (Tregs) vormen een subpopulatie van T-lymfocyten die het immuunsysteem moduleren, de tolerantie voor auto-antigenen in stand houden en auto-immuniteit voorkomen. Naast het direct onderdrukken van de immuunactivering oefenen de Tregs hun immunosuppressieve functies onrechtstreeks uit via hun interactie met de antigeen-presenterende cellen (APC), zoals de dendritische cellen (DC). Celtherapieën op basis van Tregs worden klinisch getest, en uit nieuwe gegevens blijkt dat de toediening van antigeen-specifieke Tregs de potentie en specificiteit van de behandeling met Tregs aanzienlijk verhoogt. Bijgevolg willen wij hier «designer» Tregs ontwikkelen die de expressie zijn van een transgene T-celreceptor (TCR) die het myelinebasiseiwit (MBP) herkent. Wij verwachten een versterkte interactie van de Tregs met de DC's die de expressie zijn van het antigeen van het MBP afhankelijk van het major histocompatibiliteitscomplex (MHC), en willen zo uiteindelijk de auto-immuniteit onder controle houden.

«Het sturen van de autotolerantie met celtherapie. Kunnen wij het ontregelde immuunsysteem bij MS bijsturen dankzij regulerende T-lymfocyten (Tregs)?»

Het gebruik van cellen vormt een aantrekkelijke en vernieuwende therapie die aan belang wint. Vandaag worden celtherapieën ook geëvalueerd voor de behandeling van auto-immuunziekten zoals diabetes type 1, reumatoïde artritis en multiple sclerose (MS). De regulerende T-lymfocyten (Tregs) zijn T-cellen die een rol spelen in de regulering of onderdrukking van andere cellen van het immuunsysteem. Bijgevolg bieden Tregs de mogelijkheid om zich te richten op de cellen die potentieel betrokken zijn bij het ontstaan en de voortgang van een auto-immuunziekte. In dit project willen wij de klinische toepassing van Tregs in de auto-immuniteit bevorderen. Daartoe hebben wij een protocol vast gelegd voor het genereren van Tregs, die de expressie zijn van een transgene T-celreceptor (TCR) die het myelinebasiseiwit (MBP) herkent en die kunnen worden toegepast bij MS.



Dr. Tim Vanmierlo

Universiteit Hasselt
BIOMED

40.000€ / 2 jaar

Project financed by the Ligue Nationale Belge de la Sclérose en Plaques, asbl- Nationale Belgische MS Liga, vzw

Neurochemie

De stimulatie van second messengers – een nieuwe aanpak om remyelinisatie bij MS-patiënten te stimuleren

Ook al zijn de momenteel beschikbare therapieën voor MS betrouwbaar, verbeteren ze voortdurend en zijn ze heel efficiënt in de eerste stadia van de ziekte, ze laten een beperkte efficiëntie zien in de preventie van de overgang naar de progressieve fase, waarin ze niet langer efficiënt zijn. Tijdens deze chronische fase wordt de endogene remyelinisatie ontoereikend en verergert de handicap geleidelijk. Eerdere experimenten hebben aangetoond dat de toename van de 'second messengers' de remyelinisatie verbetert en het invaliditeitsproces bij een diermodel voor MS omkeert. Er doen zich echter ongewenste bijwerkingen voor. In dit project bestuderen wij de efficiëntste targets om remyelinisatie op gang te brengen en buitensporige bijwerkingen te vermijden. Aangezien specifieke inhibitoren thans ontbreken, passen wij een innoverende moleculaire tool toe om de specifieke activiteit van hun subtype ongedaan te maken.

«In ons onderzoeksvorstel bestuderen wij de toename van de second messengers in de voorlopercellen van oligodendrocyten met het oog op het stimuleren van eigen herstelprocessen»

Ook al zijn de momenteel beschikbare therapieën voor behandeling van MS betrouwbaar, verbeteren ze voortdurend en zijn ze heel efficiënt in de eerste stadia van de ziekte, ze laten een beperkte efficiëntie zien in de preventie van de overgang naar de progressieve fase, waarin ze niet langer efficiënt zijn. Tijdens deze chronische fase, zijn de endogene herstelmechanismen ontoereikend, zodat de invaliditeit geleidelijk verergert. Bijgevolg onderzoeken wij nieuwe targets, 'second messengers', om bij progressieve MS het herstel op gang te brengen. In dit project definiëren wij heel nauwkeurig welke proteïnen verantwoordelijk zijn voor het herstelproces. Onze bevindingen zullen de basis vormen voor de verdere ontwikkeling van nieuwe farmaceutische producten in de behandeling van progressieve MS.

Jury van het Charcot Fonds 2018

- Voor de Fondation Charcot Stichting: Prof. Dr. Christian Sindic (Voorzitter)
- Voor de Belgische Studiegroep voor MS: Dr. Pierrette Seeldrayers (voorzitster)
- Voor het Wetenschappelijke Comité van de Charcot Stichting:
 - Prof. Dr. Alex Michotte, hoogleraar Neuroanatomie aan de Faculteit Geneeskunde van de VUB. Afdelingshoofd Klinische Neurologie en Anatomo-Pathologie van UZ Brussel.
 - Prof. Dr. Alain Maertens de Noordhout, afdelingshoofd Neurologie van CHR Citadelle Liège
- De internationale experts:
 - Prof. Dr. Gilles Defer, hoofd van de afdeling neurologie, CHU de la Côte de Nacre, Caen, Frankrijk.
 - Prof. Juan Antonio Garcia Merino, hoogleraar Neurologie Universidad Autonoma, Madrid, Spanje

Meer informatie : www.charcot-stichting.org – 02/426 49 30

Perscontact : Ann van Roy : ann.vanroy@fondation-charcot.org – 0465/28 36 60

Jury van het Charcot Fonds 2018 (CV)



Prof. Dr. Christian Sindic
Voorzitter van de Charcot Stichting
Functie: Professeur Emeritus de l'UCL
Specialiteit: Neurologie
Nadruk in het onderzoek: MS



Dr. Pierrette Seeldrayers
Voorzitster van de Belgische Studiegroep voor MS
Functie: Ere- afdelingshoofd du département de Neurologie de la CHU Charleroi
Specialiteit: Neurologie
Nadruk in het onderzoek: MS



Prof. Dr. Alex Michotte
Functie: hoogleraar Neuroanatomie aan de Faculteit Geneeskunde van de VUB. Afdelingshoofd van het departement klinische Neurologie en Anatomie-Pathologie van UZ Brussel
Specialiteit: Neurologie et Neuropathologie
Nadruk in het onderzoek: Neuropathologisch onderzoek van tumoren van het centraal zenuwstelsel



Prof. Dr. Alain Maertens de Noordhout
Functie: afdelingshoofd Neurologie van CHR Citadelle Liège.
Specialiteit: aandoeningen van de motoriek en het extrapiramidale en perifere zenuwstelsel
Nadruk in het onderzoek: Functie van het motorsysteem bij gezonde mannen en bij neurologische pathologie



Prof. Dr. Gilles Defer
Functie: Afdelingshoofd Neurologie aan het CHU Côte de Nacre, Caen, Frankrijk, coördinator van het centrum 'Resources and Skills SEP' verbonden aan het Universitair Ziekenhuiscentrum. Voorzitter van 'Bas-Normand Network of Management of MS Patients', lid van de eenheid INSERM UMR 1237
Specialiteit: Neurologie, Ontstekingsziekten van het CZS
Nadruk in het onderzoek: cognitieve stoornissen van MS en hun management, in het bijzonder cognitieve remediëring. We bestuderen ook epidemiologisch de invloed van sociale ongelijkheden op het therapeutisch management van patiënten. Ten slotte ontwikkelen we onderzoek naar e-health, met name rond de schadelijke effecten van MS-medicijnen en hun registratie door patiënten



Prof. Dr. Juan Antonio Garcia Merino
Functie: Professeur de Neurologie Universidad Autonoma Madrid. Directeur du laboratoire de Neuroimmunologie Hôpital Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid
Specialiteit: Neurologie
Nadruk in het onderzoek: Zijn laboratorium is betrokken bij de studie van experimentele modellen met een bijzondere interesse in de mechanismen van schadelijke rol van cannabinoïden bij de beheersing van neuro-immune ontsteking