

ALS en parkinson: de neuronen herstellen

Valérie Kokoszka



In 2016 viert pharma.be, de Algemene Vereniging van de Geneesmiddelenindustrie, haar 50ste verjaardag. Naar aanleiding van deze heuglijke gebeurtenis blikt ze in een reeks artikels terug naar de grote vooruitgang die de afgelopen 50 jaar geboekt werd in de behandeling van een aantal pathologieën, mede dankzij het doorgedreven onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen. Telkens opnieuw komt de uitzonderlijke rol naar voor die ons land gespeeld heeft als voortrekker in farmaceutisch onderzoek. Maar we blikken ook vooruit, naar de toekomstige behandelingen, geneesmiddelen en vaccins die vandaag in België worden ontwikkeld en getest, dankzij de unieke samenwerking tussen de innovatieve bedrijven en talrijke wetenschappelijke centra in ons land.

Amyotrofische laterale sclerose (ALS) en de ziekte van Parkinson zijn nauw verbonden met de opleving van de moderne neurologie en de opmerkelijke wetenschappelijke vooruitgang die is geboekt in het neurologische domein. In 1862 ontdekt Jean-Martin Charcot, arts in het *Hôpital de la Salpêtrière* in Parijs en één van de grondleggers van de klinische neurologie, ALS (ook 'ziekte van Charcot' genoemd) en verdedigt de beschrijving van *paralysis agitans* van James Parkinson. Dankzij de ontdekking van L-Dopa begin jaren 60, gevolgd door andere innovaties, kon de onomkeerbare evolutie van parkinson onder controle gehouden worden en kreeg de patiënt een 'normale' levensverwachting. Maar de zoektocht naar innovatieve behandelingen gaat door, om de ziekte te behandelen en de levenskwaliteit van de patiënten te verbeteren. Voor ALS is tegenwoordig een geneesmiddel beschikbaar dat de progressie van de ziekte vertraagt. Er wordt ook veel wetenschappelijk onderzoek gedaan naar de neurodegeneratieve mechanismen van de ziekte en naar nieuwe therapeutische mogelijkheden voor de patiënten.

Wat is de ziekte van Parkinson?

De ziekte van Parkinson treft ongeveer 15/100.000 personen, 1% van de bevolking ouder dan 65 jaar. Ze is zeldzaam bij mensen jonger dan 45. De degeneratieve ziekte wordt gekenmerkt door de geleidelijke verdwijning van zenuwcellen, de dopaminerge neuronen, die zich bevinden in een minuscule hersengebied dat de *substantia nigra* wordt genoemd. Deze dopaminerge neuronen spelen een rol in de controle van de bewegingen. De ziekte van Parkinson wordt zichtbaar door geleidelijke motorische stoornissen die verschijnen wanneer de aantasting van de zenuwcellen al zo ver gevorderd is dat de hersenen het verlies niet meer kunnen compenseren, d.w.z. wanneer 50% tot 70% van de dopaminerge neuronen vernietigd is. Deze motorische stoornissen, die gegroepeerd worden onder de term 'symptomatische triade', zijn: traagheid in het opstarten, de snelheid en de amplitude van de beweging (akinesie); spierstijfheid die alle spieren kan aantasten (hypertonie) en de bekende beving in rust waarmee de ziekte is geassocieerd. Ook heel wat niet-motorische symptomen kunnen voorkomen, zoals slaapproblemen, cognitieve stoornissen, evenwichtsstoornissen, depressie en plotse bewegingen in de paradoxale slaap, die volgens sommige studies de eerste tekenen van de ziekte zouden kunnen zijn.

De precieze oorzaken van de aantasting van dopaminerge neuronen zijn nog onzeker. De oorsprong van de ziekte is waarschijnlijk multifactorieel. Zowel omgevingsfactoren (pesticiden), genetische factoren, als een verslechterde stofwisseling of een ontstekingsproces zouden een rol kunnen spelen. Deze veelheid aan factoren bemoeilijkt de

identificatie en vroege diagnose van parkinson, een ziekte die lange tijd onopvallend evolueert. Het feit dat het onmogelijk is een precieze oorzaak voor de aandoening te bepalen, zet onderzoekers er tegelijk toe aan verschillende pistes te verkennen en nog meer middelen in te zetten om nieuwe behandelingen te ontdekken. Met succes, als je bedenkt dat de levensverwachting van de gediagnosticeerde patiënten vóór de behandeling met levodopa (1961) ongeveer 9,5 bedroeg en diezelfde patiënten nu een normale levensverwachting hebben.

Sterker nog, dankzij de beschikbaarheid van verschillende therapeutische opties om de ontbrekende dopamine te compenseren of de afbraak ervan te vermijden, kunnen de behandelingen worden aangepast op basis van de evolutie van de ziekte. Een multidisciplinaire behandeling kan ook worden ingezet om de levenskwaliteit van de patiënten te verbeteren. Naast aangepaste medicatie gebruiken specialisten bijvoorbeeld kinesitherapie om de mobiliteit te trainen en te onderhouden, maar ook logopedie om slikproblemen te voorkomen.

De ontbrekende dopamine compenseren

De precieze oorzaken voor de aantasting van de neuronen in de *substantia nigra* kennen we niet. Maar het is wel mogelijk om de symptomen van de ziekte te bestrijden door de dopamineconcentratie in de hersenen op peil te houden. Ook de ontdekking van levodopamine (L-Dopa) was een keerpunt in de behandeling van de ziekte van Parkinson en is ondertussen een belangrijke referentie. Levodopamine is wat we een precursor of

De ziekte van Parkinson

2^e frequentste degeneratieve ziekte ter wereld

Ze treft 1 op de 100 personen ouder dan 60.

voorloper noemen: een stof die tijdens de metabolisatie in de hersenen wordt omgezet in dopamine. De toediening van L-Dopa levert de ontbrekende dopaminerge neuronen en geeft de neuronale netwerken de dopamine die ze nodig hebben, en wel zodanig dat patiënten in het begin van de ziekte echte 'wittebroodsweken' doormaken, waarbij hun symptomen vrijwel volledig verdwijnen. Naarmate de ziekte evolueert moeten de doses L-Dopa - net als die van alle geneesmiddelen tegen parkinson - worden verhoogd om een constant dopaminepeil te handhaven en de schommelingen te vermijden die de bekende 'on/off'-fases veroorzaken,

waarin de symptomen, die voor de patiënten heel invaliderend zijn, verdwijnen/herverschijnen. Waar nodig en indien de ziekte-evolutie het vereist, kan L-Dopa worden toegediend via een maagsonde om een continue dopamineafgifte te garanderen.

Dopamine nabootsen

Om de symptomen van de ziekte tegen te gaan, kunnen neurologen ook gebruikmaken van dopamineagonisten, zoals derivaten van moederkoorn, apomorfine en rotigotine. Deze agonisten zijn stoffen die dezelfde eigenschappen als dopamine hebben en dezelfde receptoren activeren: ze bootsen de werking ervan na en hebben dezelfde effecten op de motorische symptomen. Naast het feit dat ze doeltreffend zijn, kunnen agonisten ook op verschillende manieren worden toegediend: in de vorm van tabletten, maar ook via onderhuidse injectie of pleisters. Dit is belangrijk. Voor patiënten die lijden aan een evolutieve en onomkeerbare ziekte bemoeilijkt een verhoogde frequentie van de inname of de combinatie van verschillende geneesmiddelen voor een optimaal effect het dagelijkse leven enorm. Zowel de innovatie in de toedieningsmethodes voor geneesmiddelen als de innovatie op het vlak van geneesmiddelen vertaalt zich dus in een verbeterde levenskwaliteit van de patiënten.

De afbraak van dopamine afremmen

L-Dopa en agonisten moeten de dopamine aanvullen of vervangen. Er bestaat echter nog een derde therapeutische strategie: geneesmiddelen die de afbraak van dopamine remmen. In dat geval is de

bedoeling niet om het dopaminepeil te verhogen maar wel om de afbraak ervan te verhinderen door te focussen op de enzymen die een rol spelen in de afbraak van dopamine in de hersenen. Artsen beschikken hiervoor over twee soorten inhibitoren, die inwerken op twee soorten enzymen: de COMT-inhibitoren (C-O-methyltransferase) en de MAO-B-inhibitoren (monoamineoxidase type B).

Een laatste therapeutische optie is het gebruik van anticholinergica die de receptoren voor acetylcholine blokkeren. Acetylcholine is een chemische *messenger* van de hersenen waarvan de werking tegengesteld is aan die van dopamine.

Diepe hersenstimulatie

Diepe hersenstimulatie is een bijzondere chirurgische techniek en een delicate interventie die voorbehouden is voor de meest complexe of medicatieresistente gevallen. De techniek wordt al een tiental jaar toegepast en bestaat uit de implantatie van twee elektroden in de hersenen met het oog op de stimulatie van de zenuwcellen van de subthalamische kernen en het corrigeren van de effecten van het dopaminetekort op de neuronale netwerken.

Nieuwe therapeutische benaderingen in ontwikkeling

De therapeutische innovatie heeft al gezorgd voor een revolutie in de behandeling van parkinson. De levensverwachting van de patiënten is ondertussen normaal en het onderzoek gaat door, gestimuleerd door de wetenschappelijke vooruitgang en de evoluties in het domein van de genetica en de

gepersonaliseerde geneeskunde. Bij celtherapie worden bijvoorbeeld functionele neuronen geïnjecteerd om de aangetaste neuronen te vervangen. Bij genterapie wordt de ziekte behandeld via genen om de noodzakelijke enzymen te coderen voor de aanmaak van dopamine. Andere recente benaderingen zijn gericht op het vertragen van de ziekte-evolutie via de ontwikkeling van neuroprotectieve geneesmiddelen die zo vroeg mogelijk moeten worden toegediend en dus samengaan met de ontwikkeling van diagnostische markers.

Amyotrofische laterale sclerose

**6 tot 7 personen
op 100.000,
tussen 50 en 70 jaar.**

**1.000 patiënten
in België (alsliga.be)**

Amyotrofische laterale sclerose (ALS)

Celtherapie en het gebruik van pluripotente stamcellen zijn ook de belangrijkste onderzoekspistes om therapeutische oplossingen te bieden aan patiënten die lijden aan die andere neurodegeneratieve ziekte: amyotrofische laterale sclerose. De ziekte van Charcot treft 6 à 7 personen op 100.000 en is het gevolg van de geleidelijke afsterving van motorneuronen behorend tot het merg, zowel centraal (in de hersenen) als perifeer (in de hersenstam en het ruggenmerg), en die de skeletspieren aansturen. ALS wordt gekenmerkt door een progressieve verlamming van de spieren van het somatische zenuwstelsel en kan ook het slikken of de spraak aantasten. Het is de aantasting van de ademhalingspiers die, na 3 tot 5 jaar ziekte-evolutie, meestal leidt tot het overlijden van de patiënt.

De redenen voor het optreden van ALS zijn nog niet volledig opgehelderd. Wetenschappers denken ook hier aan een combinatie van genetische en omgevingsfactoren. Er zijn een aantal genetische mutaties geïdentificeerd, waaronder mutaties in het SOD1- en het C9ORF72-gen. Vermoedelijk dragen ook andere factoren bij aan het ontstaan van de ziekte, zoals roken, topsport, blootstelling aan pesticiden of zware metalen, hoewel er geen direct oorzakelijk verband kon worden aangetoond.

De prognose van de ziekte is ongunstig. Er is wel echte vooruitgang geboekt in de behandeling van de patiënten, enerzijds dankzij de ontwikkeling

van riluzol in de jaren 80. Riluzol is een geneesmiddel dat inwerkt op glutamaat en de heftige ziekteprogressie kan vertragen. Anderzijds is er niet-invasieve ventilatie, waarmee intubatie of een tracheotomie kan worden vermeden in geval van aantasting van de ademhalingspiers.

Naast deze niet-verwaarloosbare evoluties hebben de ALS-referentiecentra, zoals dat van Gasthuisberg in Leuven, protocollen ontwikkeld voor multidisciplinaire medische zorgen op basis van kinesitherapie, logopedie voor slik- en spraakproblemen, ergotherapie en psychologische ondersteuning. De in Europese netwerken georganiseerde referentiecentra houden zich intensief bezig met fundamenteel en klinisch onderzoek om de onderliggende mechanismen van de aandoening beter te begrijpen, om biologische of radiologische biomarkers te ontwikkelen die de ziekte-evolutie kunnen voorspellen en - *last but not least* – om nieuwe therapeutische moleculen te ontwikkelen (1).

Bruisend onderzoek

De identificatie van meerdere genetische mutaties heeft het onderzoek gestimuleerd. Dat is nu meer gericht op het creëren van geneesmiddelen die de muterende eiwitten SOD1 en C9ORF72 kunnen tegengaan. Andere onderzoeken zijn gericht op de cellulaire mechanismen die verantwoordelijk zijn voor de afsterving van neuronnen, om de ziekte-evolutie te vertragen.

Tot slot, en net als bij de ziekte van Parkinson, vormt celtherapie een belangrijk onderdeel van

het wetenschappelijke onderzoek. Twee pistes lijken veelbelovend: het gebruik van cellen uit het ruggenmerg om de ontbrekende cellen van de omgeving van de motorneuronen te vervangen en hun overleving te bevorderen; en het gebruik van in motorneuronen gespecialiseerde pluripotente stamcellen die de motorneuronen of de cellen in hun omgeving kunnen vervangen (2). Er is nog een hele weg af te leggen voor we kunnen beschikken over nieuwe, doeltreffende therapieën. Maar de wetenschap gaat de hardnekkige strijd tegen de ziekte aan.

Dankwoord

Wij danken dr. Jean-Emile Vanderheyden, redacteur van het tijdschrift *Neuron* en codirecteur van het collectieve werk *Traiter le Parkinson*, De Boeck, 2010.

1. Bekijk het initiatief Tricals.org op de website van de Belgische vereniging van ALS-patiënten (<http://alsliga.be/nl/TRICALS>).
2. Lees het dossier van het Inserm gewijd aan amyotrofische laterale sclerose en de recente ontwikkelingen in het onderzoek (<http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/sclerose-laterale-amyotrophique>)

Een beroemde patiënt

Stephen Hawking, de geniale fysicus van de Universiteit van Cambridge, auteur van *A Brief History of Time*, lijdt aan een zeldzame, vroeg beginnende en zich traag ontwikkelende vorm van ALS. Zoals veel patiënten maakt hij gebruik van hightechapparatuur om te communiceren (stemherkenning), te schrijven en te bewegen.