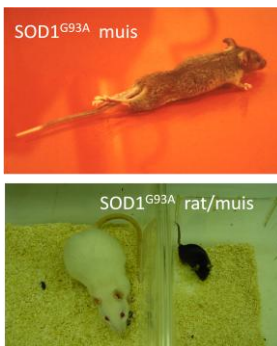


ZEBRAVISSEN ALS MODEL VOOR ONDERZOEK NAAR HET MECHANISME EN BEHANDELING VAN ALS

Wim Robberecht

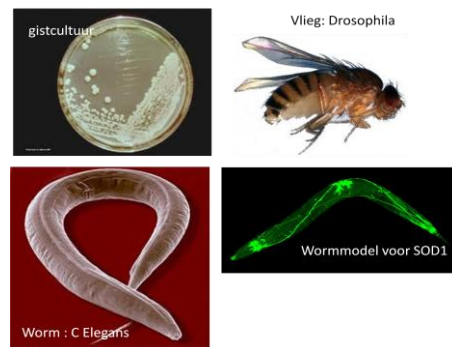
Laboratorium Neurobiologie, Experimentele Neurologie, KU Leuven, en Vesalius Research Center, VIB, Leuven

Het meeste onderzoek naar de oorzaak, het mechanisme en de behandeling van ALS gebeurt aan de hand van muizen en in mindere mate ratten, die een stuk erfelijk materiaal hebben ingeplant gekregen dat ALS veroorzaakt (een abnormale vorm van SOD1 bijvoorbeeld). De ziekte die deze dieren ontwikkelen is inderdaad erg gelijkend op ALS bij de mens, al zijn er wel een aantal lastige verschillen. Veel onderzoeksvragen kunnen aan de hand van deze proefdieren aangepakt worden. Voor sommige problemen zijn muizen en ratten minder geschikt.



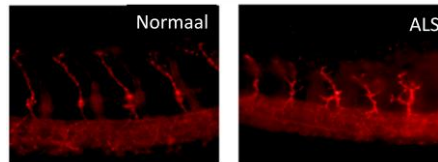
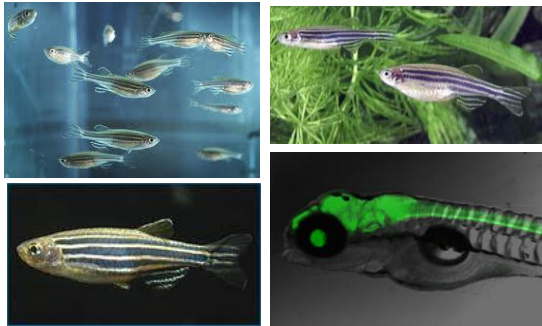
Er is bijvoorbeeld een verrassend grote variabiliteit in ALS. Sommige mensen krijgen de ziekte op jonge leeftijd, andere op latere leeftijd. Soms verloopt de ziekte erg agressief, dan weer vrij mild. Zelfs tussen patiënten met ALS uit dezelfde familie, zijn deze verschillen erg groot. Het is erg belangrijk te ontdekken waarop deze verschillen gebaseerd zijn. Immers, als we zo'n factoren met een geneesmiddel zouden kunnen beïnvloeden, kunnen we misschien de ziekte tegenhouden, zelfs zonder de precieze oorzaak te kennen.

Om zo'n factoren te identificeren, dient men het effect na te kijken van een groot aantal erfelijke factoren op het verloop van de ziekte in diermodellen. Daarvoor heeft men begrijpelijkerwijze een groot aantal dieren nodig. Het onderzoek van ratten en muizen is in eerste instantie niet echt geschikt voor dit soort onderzoek. Het gaat te traag: het duurt namelijk een half jaar tot een jaar vooraleer deze dieren ziek worden. Bovendien is de aankoop, het transport en het onderhoud van deze dieren is erg duur.



Daarom trachten onderzoekers diermodellen te ontwikkelen die klein, goedkoop en gemakkelijk te manipuleren zijn. Sommigen hebben een model in de vlieg ontwikkeld, anderen hebben zelfs wormen en gisten gebruikt. Al die modellen hebben voordelen, maar ook nadelen. Wij hebben gekozen om een model in de vis te ontwikkelen, omdat vissen dieren zijn met een zenuwstelsel dat in feite erg lijkt op dat van de mens.

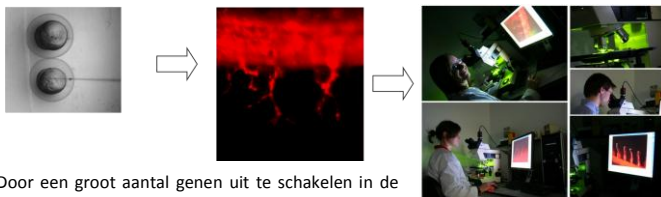
Zo hebben we in het laboratorium neurobiologie een vissenmodel ontwikkeld voor ALS, geassocieerd met erfelijke afwijkingen in SOD1 en TDP-43, twee gekende oorzaken van ALS in de mens. De abnormaliteiten die door deze gemuteerde genen veroorzaakt worden, kunnen in de vis al ongeveer 1 dag na de bevruchting opgespoord en gemeten worden. De bevruchting en ontwikkeling van de vis gebeurt immers vrij in het water.



Zebravissen zijn klein en hun zenuwstelsel is goed bestudeerd (links). De afwijkingen van de motorische zenuwen veroorzaakt door ALS genen in de vis tot expressie te brengen, zijn gemakkelijk te kwantificeren (boven).

In de vis kan men snel en efficiënt de interactie tussen factoren onderzoeken die een rol spelen bij ziekten van het zenuwstelsel. Zo kon in het laboratorium de invloed van progranuline en vascular endothelial growth factor (VEGF) op de nadelige effecten van erfelijke afwijkingen in SOD1 en TDP-43 worden nagegaan. Dit is belangrijk omdat VEGF momenteel als mogelijk geneesmiddel voor ALS wordt onderzocht.

Om factoren te vinden die ALS kunnen beïnvloeden zoals hoger uitgelegd, hebben we verder van een 300-tal genen nagekeken of ze de ALS-geassocieerde abnormaliteiten in de vis kunnen ten goede kunnen beïnvloeden of zelfs neutraliseren. Op die manier hebben we vijf kandidaten gevonden: factoren die de afwijkingen in de vis die model staan voor ALS kunnen opheffen.



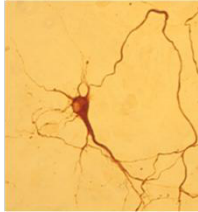
Door een groot aantal genen uit te schakelen in de vis, worden die erfelijke factoren gevonden die afwijkingen die model staan voor ALS.

Het is natuurlijk van het grootste belang om telkens men iets gevonden heeft in de vis, na te kijken of de gevonden afwijkingen ook in de muis of de rat een rol spelen, en uiteraard moet uiteindelijk

datgene dat in deze modellen bevestigd wordt, ook nagekeken worden bij de mens. Vandaar dat de medewerking van patiënten aan het wetenschappelijk onderzoek zo essentieel is.

In recent onderzoek hebben we daarom bestudeerd of die factoren die bij de vis de ALS-afwijkingen “corrigeren”, dat ook bij de muis doen. Door het gen van één van deze factoren in de muis uit te schakelen, hebben we inderdaad kunnen aantonen dat de effecten gevonden in de vis evenzeer gelden in de muis. Interessant genoeg blijkt uit de resultaten van onderzoek bij de mens dat de gevonden factor een rol te speelt in het bepalen van de leeftijd waarop ALS zich manifesteert, en blijkt hij bovendien van invloed te zijn op de agressiviteit van de ziekte. In lopend onderzoek in de muis en de rat trachten we na te gaan of geneesmiddelen die deze factor beïnvloeden, ook het ziekteverloop kunnen veranderen.

Het onderzoek van vismodellen is dus belangrijk om het mechanisme van ALS te onderzoeken, factoren te ontdekken die het ziekteproces beïnvloeden, en om mogelijke behandelingen uit te proberen. Zo staan het onderzoek van FUS op het onderzoeksprogramma, een ander gen dat ALS veroorzaakt, en in het bijzonder ook de studie van de erfelijke veranderingen in C9ORF72, het nieuw ontdekte ALS gen. Dit laatste is erg belangrijk omdat we schatten dat één op tien patiënten met ALS deze afwijking draagt, onafgezien van het feit of de ziekte in de familie voorkomt of niet.



Er zijn natuurlijk nog andere modellen voor ALS. Zo gebeurt ook interessant onderzoek aan de hand van motorische neuronen en hun steuncellen die in een schaaltje in het laboratorium gekweekt worden. Echter, ook die cellen zijn afkomstig van ratten en muizen. Recent onderzoek toont echter aan dat we (huid)cellen van ALS patiënten kunnen reprogrammeren zodat ze motorische neuronen gaan vormen. Het is nog onzeker of deze gereprogrammeerde cellen van ALS patiënten iets over ALS zullen leren, maar vele onderzoekers hebben hun hoop hierop gesteld. Het zou in alle geval een mooie methodologische stap vooruit zijn, moesten we deze cellen als modellen kunne gebruiken.

Geen enkel van de besproken modellen is ideaal, allemaal hebben ze voor- en nadelen. Het vissenmodel heeft het voordeel dichter bij de mens te staan dan vlieg, worm of gist, en een "levend" model te zijn. Het heeft het nadeel dat onderzoekers over aquaria moeten beschikken, en een hoogkwalitatief verversingssysteem moeten installeren. Gelukkig zijn die beschikbaar door de inspanningen van de KU Leuven en van het Vlaams Instituut voor Biotechnologie (VIB). De ALS Liga draagt via haar fonds 'A cure for ALS' in belangrijke mate bij tot dit onderzoek door financiële steun waarmee aquaria zijn aangekocht om dit onderzoek mogelijk te maken. Het laboratorium neurobiologie is de ALS Liga en alle patiënten bijzonder dankbaar voor deze bijdrage.