

Gemeenschappelijke oorzaak van alle vormen van Amyotrofische Laterale Sclerose (ALS) Ontdekt.

Het onderliggende ziekteproces van Amyotrofische Laterale Sclerose (ALS of "Lou Gehrig's disease") is wetenschappers lange tijd ontgaan en stond de ontwikkeling van effectieve therapieën in de weg. Wetenschappers waren zelfs niet zeker of alle vastgestelde vormen van ALS wel degelijk uitmondten in een gemeenschappelijk ziekteproces.

Een nieuwe medische studie in Northwestern Medicine heeft echter voor de eerste keer een gemeenschappelijke oorzaak van alle vormen van ALS aan het licht gebracht.

De verstoring ontstaat door een fout in het systeem voor de recyclage van eiwitten in de neuronen van het ruggenmerg en de hersenen. Het optimaal functioneren van de neuronen hangt af van een efficiënte recyclage van eiwitbouwstenen in de cellen. Bij ALS verloopt dit proces foutief. De cel kan zichzelf niet langer handhaven of herstellen en wordt zwaar beschadigd.

De ontdekking werd gepubliceerd door de Northwestern University Feinberg School of Medicine researchers, in het tijdschrift "Nature". De publicatie voorziet in een gemeenschappelijk doelwit voor het gericht zoeken naar een therapie voor alle vormen van ALS met geneesmiddelen. Er wordt aangetoond dat alle vormen van ALS daadwerkelijk vertakkingen zijn die samenvloeien in een gemeenschappelijk stroom van cellulair onvermogen.



"Dit opent een volledig nieuw werkveld voor het vinden van een effectieve behandeling voor ALS", zegt senior auteur Teepu Siddique, MD (dokter in de medische wetenschappen), die Les Turner ALS Foundation/ Herbert C. Wenske, professor van de Davee-neurologieafdeling en klinische neurowetenschappen aan de Northwestern's Feinberg School is en een neuroloog aan de Northwestern Memorial Hospital. "Nu kunnen wij testen voor geneesmiddelen die dit eiwitspoor optimaliseren of reguleren in geval van fout. Daarmee zou het moeten kunnen functioneren op de normale wijze."

De ontdekking van deze fout in de recyclage van eiwitten zou mogelijk ook een belangrijke rol kunnen spelen voor het onderzoek naar andere neurodegeneratieve ziekten, vooral voor dementies. Zoals bijvoorbeeld voor de ziekte van Alzheimer en voor frontotemporale dementie, maar ook voor de ziekte van Parkinson, want die worden allemaal gekarakteriseerd door opeenhopen van eiwitten stelt dr. Siddique. Hij merkt daarbij ook op dat het verwijderen van beschadigde of verkeerd gevouwen eiwitten kritisch is voor optimale cellfunctionering.

Die functionele fout treedt op in de drie hoofdvormen van ALS: de erfelijke of familiale, de niet-familiale vorm die de sporadische wordt genoemd en de ALS vorm die het brein aanvalt, de ALS dementie.

In aanverwant studiewerk ontdekten onderzoekers van de Feinberg School eveneens een nieuwe gen mutatie die aanwezig is in familiale ALS en in ALS dementie. Op die manier werden de beide vormen van de ziekte met elkaar verbonden.

Dr. Siddique zoekt al meer dan een kwarteeuw naar de onderliggende oorzaken en mechanismen van ALS. In eerste instantie werd hij aangetrokken door deze problematiek omdat het hier betrof: "Een van de moeilijkst op te lossen neurologische problemen was en een van de meest schrijnende: een ziekte zonder behandeling en zelfs zonder bekende oorzaak."

In 1989 behaalde dr. Sissique toen hij aantoonde dat moleculair genetische technieken toepasbaar waren voor ALS. Later beschreef hij de eerste ALS gen lokatie in 1991, wat leidde tot de ontdekking van het SOD1 model en tot de opbouw van het eerste dierlijke genetische model voor ALS.

ALS treft naar schatting 350.000 mensen over heel de wereld, zowel kinderen als volwassenen. Daarvan sterven ongeveer 50 % binnen de 3 jaren na de eerste vaststelling. In deze motorische ziekte verliezen mensen in toenemende mate hun spierkracht totdat zij volledig verlamd zijn en niet langer instaat zijn om te bewegen, te spreken, te slikken of te ademen. ALS dementie bedreigt de frontale en de frontotemporale hersenlobben en dat beïnvloedt het oordeelsvermogen van de patiënten, hun mogelijkheden om taal te begrijpen of om de meest alledaagse taken te vervullen, zoals het plannen van welke kledij op die bepaalde dag te dragen of het plannen van hun dagverloop.

Mensen in de piekjaren van hun mogelijkheden en hun productiviteit krijgen deze schrijnende ziekte die hen doodt. Dr. Siddique drukt het zo uit : “De mensen die ALS dementie krijgen of een nog meer ingrijpende vorm van ALS worden getroffen door een dubbele schok.”

Het Recyclage Systeem dat foutief verloopt.

De onderzoekers van de Feinberg school vonden de oorzaak van ALS toen zij het ubiquitin2 eiwit ontdekten dat als kritische taak draagt: het recycleren van beschadigde of verkeerd gevouwen eiwitten in motorische en corticale neuronen en het afvoeren van die eiwitten om hen te laten reproduceren.

Bij ALS patiënten ontdekten de Feinberg onderzoekers dat het ubiquitin2 eiwit niet werkte. Ten gevolge daarvan blijven beschadigde eiwitten en ubiquitin2 als opeenhopingen aanwezig en accumuleren in de motorische neuronen in het ruggenmerg en in de corticale en hippocampale neuronen van ALS. Op die manier wordt de degeneratie van die neuronen veroorzaakt.

De onderzoekers vonden ubiquitin2 in gestrengelde accumulaties in het ruggenmerg bij ALS gevallen En in de hersenen bij ALS dementie gevallen. De onderzoekers troffen ook mutaties van ubiquitin2 aan bij familiale ALS en familiale ALS dementie. Maar de gestrengelde accumulaties waren aanwezig in de hersenen en het ruggenmerg van de patiënten bij alle ALS en ALS dementie vormen, ongeacht het feit of er de gen mutatie werd aangetroffen.

Dr. Han-Xiang Deng de hoofdauteur van de paper en zelf assistent professor neurologie aan de Feinberg School zei daarover : “Deze studie brengt stevig bewijsmateriaal aan om aan te tonen dat een fout in het spoor van de eiwitafbraak neurodegeneratieve ziekten veroorzaakt.” “Reeds langer werden abnormaliteiten in eiwitafbraak verdacht, maar er was weinig aantoonbaar bewijs daarvan voordat deze studie afgewerkt werd.” De voornaamste co-auteur is Wenjie Chen en die is senior onderzoeker-technoloog in neurologie.

Ongeveer 90 % van alle ALS gevallen is sporadisch, zonder enige gekende oorzaak, tenminste tot voor deze studie. De overige 10 % is familiaal. “Tot op vandaag vertegenwoordigen mutaties in ongeveer 10 genen, waarvan er verscheidene ontdekt werden door Northwestern (zoals SOD1 en ALSIN) ongeveer 30 % van de klassieke familiale ALS.” Stelt Faisal Fecto een andere co-auteur en doctoraal student in neurowetenschappen op Feinberg.