

Ze zitten verspreid over drie universiteiten, maar deze vier Limburgse wetenschappers hebben hetzelfde doel: alzheimer afstoppen. Daarvoor krijgen ze steun van de Stichting Alzheimer Onderzoek.

# “Geen wondermiddel tegen alzheimer, wel een mix van therapieën”



Miranda Gijzen

“De kans is reëel dat we geneesmiddelen naar de prullenbak hebben verwezen die in een vroeg stadium van alzheimer wel een positief effect kunnen hebben”

Prof. dr. Koen Poesen

## PROF. DR. KOEN POESEN Vroege opsporing



- Klinisch bioloog KU Leuven / UZ Leuven
- Laboratorium voor Moleculair Neurobiomarker Onderzoek
- 250.000 euro voor onderzoek naar biomarker alzheimer in het bloed

Professor dr. Koen Poesen ontwikkelt bloedtesten die toelaten, om vooraan dementie optreedt, bij personen alzheimer-gerelateerde afwijkingen in de hersenen op te sporen. “Dementie is eigenlijk geen ziekte op zich maar een syndroom, een uiting van een ziekte. Om tot de diagnose alzheimer te komen, moet je bij jongere patiënten van 70 tot 80 jaar dus eerst andere mogelijke oorzaken van geheugenfalen uitsluiten.”

### Hoe kan een bloedtest daarbij helpen?

“Je kan in het bloed op zoek gaan naar het eiwit waarvan is aangetoond dat dit hoofdzakelijk bij alzheimer terug te vinden is. Als we dit eiwit wel in het bloed zien van patiënten met alzheimer en niet in het bloed van mensen die geen alzheimer hebben, dan kan je stellen dat je een goede biomarker hebt om alzheimer in een vroeg stadium op te sporen, nog voor er symptomen zichtbaar zijn bij de patiënt.”

### Hoe gaan jullie dat onderzoeken?

“We gaan dat doen via bloedstalen die verzameld en bewaard zijn in het UZ Leuven. Dat laat ons toe om terug te gaan in de tijd en het bloed van patiënten te onderzoeken die op het tijdstip van de bloedafname nog geen alzheimer hadden ontwikkeld. Het gaat dus om bloedstalen van patiënten die het UZ Leuven hebben bezocht voor een andere klacht, maar waarvan tien jaar later blijkt dat ze alzheimer hebben. Daardoor beschikt ons laboratorium over stalen in een heel vroeg stadium van de ziekte, nog voor dat er symptomen zichtbaar waren.”

### Waarom is die vroege opsporing belangrijk?

“De arts kan via deze test uitsluiten of het al dan niet om alzheimer gaat. Maar de ziekte opsporen in een vroeg stadium is ook belangrijk voor de ontwikkeling van therapieën. Je kan dat vergelijken met een sneeuwbal die bij het bergaf-

waarts rollen steeds groter wordt en steeds sneller naar beneden rolt. In het begin kan je die nog makkelijk tegenhouden, aan het einde is het een reusachtige bal die niet meer te stoppen is. Daarom wil je in een vroeg stadium zien of een bepaalde therapie de verdere ontwikkeling van de ziekte kan afremmen of verhinderen.”

### Op lange termijn kan jullie bloedtest dus helpen om een geneesmiddel te ontwikkelen?

“Heel veel studies met mogelijke geneesmiddelen falen omdat we in die studies mensen rekruteren die eigenlijk al in een te ver gevorderd stadium van alzheimer zitten, waardoor het medicijn geen effect meer kan hebben. De kans is dus reëel dat we geneesmiddelen naar de prullenbak hebben verwezen die in een vroeg stadium van alzheimer wel een positief effect kunnen hebben. Vandaar kan je dat vroeg stadium vaststellen door bijvoorbeeld een ruggenmergrik. Maar die test is duur, invasief en houdt een zeker risico in, in tegenstelling tot een eenvoudige bloedafname. Als we erin slagen om via een bloedtest alzheimer in een vroeg stadium op te sporen, dan kunnen we die geneesmiddelen herbekijken in nieuwe studies met patiënten in een heel vroeg stadium van de ziekte.”

### Hoe ziet u de toekomst op dat vlak?

“We kunnen veel leren uit de oncologie, waar kankers steeds meer worden behandeld met therapieën die afgestemd zijn op subgroepen van patiënten. Wemoeten dus leren denken in kleinere groepen van patiënten binnen alzheimer. Die denkwijze gaat vooruitgang bieden, dat is mijn overtuiging. Het uiteindelijke doel van ons onderzoek is ervoor zorgen dat de ziekte van Alzheimer vroeg kan worden afgremd, zodat het een chronische ziekte wordt, die zo traag verloopt dat deze mensen minder hulpbehoevend zijn en uiteindelijk overlijden met een zeer milde vorm van de ziekte.”

Links een hersenscan van een patiënt met alzheimer, rechts de scan van een persoon zonder alzheimer.  
FOTO ISOPX

## GAMZE ATES Energijemotor in de hersenen weer op gang brengen



- Gamze Ates (34) uit Houhualten-Helchteran
- Postdoctoraal onderzoeker bij Neuro-Aging & Viro-Immunotherapy aan VUB Brussel
- 100.000 euro voor onderzoek naar achteruitgang energieproductie in de hersenen

Na haar opleiding tot apotheker en toxicoloog aan de VUB trok Gamze Ates naar de Verenigde Staten. In San Diego werkte ze mee aan onderzoek naar nieuwe doelwitten en geneesmiddelen tegen alzheimer. “Ik heb daar geleerd dat het metabolisme of onze stofwisseling een belangrijke rol speelt in de ziekte van Alzheimer. In ons project gaan we nu onderzoeken of we de achteruitgang van de energieproductie in de hersenen van patiënten met alzheimer kunnen tegenhouden.”

### Wat loopt er fout volgens jullie?

“Onze hersencellen hebben veel energie nodig, maar naarmate we ouder worden, krijgen onze cellen te maken met een schaarste aan glucose. Als we ervoor kunnen zorgen dat cellen voldoende alternatieve brandstofbronnen hebben en dat ze met succes kunnen overschakelen op een ander type brandstof, kunnen we misschien gezonde veroudering bevorderen en geheugenverlies voorkomen. Wij denken dat het transportersysteem xv-, een belangrijke boosdoener is, omdat het glutamaat uit onze cellen verwijderd. Glutamaat is een van de alternatieve brandstoffen waarop onze cellen zouden kunnen overschakelen als er een glucosetekort dreigt. Daarom willen we onderzoeken wat er precies in onze hersencellen gebeurt wanneer we de transporters die glutamaat afvoert, blokkeren.”

### Hoe werkt die energieproductie?

“Elke cel heeft energie nodig om te overleven en zijn functie te beoefenen. De mitochondriën zijn de energiefabriekjes van onze cellen die glucose omzetten in energie. Die glucose is de brandstof van onze cellen. Maar net zoals een hybride auto op gas kan overschakelen als de elektriciteit op is, kunnen de meeste gezonde cellen op alternatieve brandstoffen overschakelen als er een tekort aan glucose is, zolang er voldoende alternatieve brandstoffen zijn en de motor nog gezond is.”

### Hoe ontstaat alzheimer?

“Ouderdomsziekten zoals de ziekte van Alzheimer zijn erg complex en gaan onder andere gepaard met het ophopen van eiwitten in onze hersencellen. Daarnaast stellen we vast dat de energieproductie in de hersenen achteruitloopt naarmate we ouder worden en de mitochondriën minder efficiënt worden. Uiteindelijk leidt dit ertoe dat onze hersencellen be-

ginnen afsterven. Om te begrijpen waarom dit allemaal gebeurt, gaan wij het energiemetabolisme bestuderen in de hersenen.”

### Wat is DNA?

“DNA is de blauwdruk van onze cellen. In dit DNA zit een soort code waarin al onze erfelijke eigenschappen zijn vastgelegd. Tot de jaren '50 en '60 dacht men dat DNA relatief stabiel was. Maar dat blijkt dus niet zo te zijn. Invloeden van buitenaf kunnen tot DNA-schade leiden, denk aan uv-straling in zonlicht, luchtvervuiling, roken, bepaalde stoffen in onze voeding of stress. Maar ook vrije radicalen die in onze cellen ontstaan als bijproduct van ingedemde zuurstofkennend DNA-schade veroorzaken. Je kan het proces van oxidatieve stress in de cellen vergelijken met een appel die bruin kleurt bij blootstelling aan de lucht. Het zijn de vrije radicalen die voor de bruine kleur zorgen.”

### Hoe kan je dat onderzoeken?

“Met de Seahorse, een nieuw hoogtechnologisch toestel, kunnen we de energieproductie in cellen meten en inzicht krijgen in het belang van de motoren in dit proces. Dit gebeurt in real time in levende cellen, die we verzamelen uit hersenvetzellen van mensen met en zonder alzheimer. Zo kunnen we nagaan hoe efficiënt een cel energie kan blijven produceren als zij plots moet omschakelen van de ene brandstof naar de andere of van de ene motor naar de andere.”

### Zal alzheimer ooit te genezen zijn?

“Ik ben ervan overtuigd dat er een combinatie van therapieën nodig is om de ziekte te behandelen. Daarnaast moet er meer onderzoek gebeuren naar hoe we gezonder oud kunnen worden. Een gezondere levensstijl heeft ook een positief effect op het voorkomen van ouderdomsziekten.”

## DAVID WILSON Voorkomen van DNA-schade in hersencellen



- David Wilson (54) uit Hausden-Zolder
- Professor Neurowetenschappen UHasselt/BIO-MED
- 250.000 euro voor onderzoek naar het voorkomen van DNA-schade in de hersencellen

DNA-schade en -herstel spelen volgens professor dr. David Wilson een cruciale rol in ziektes zoals alzheimer en de dodelijke spierziekte ALS. “Ik hoop dat we met de kennis die we in ons onderzoek opdoen een rol kunnen spelen in de ontwikkeling van therapieën voor andere ziekten”, zegt de prof met roots in Chicago, die sinds 2020 verbonden is aan de UHasselt en onderzoeksinstituut Biomed.

### Wat is DNA?

“DNA is de blauwdruk van onze cellen. In dit DNA zit een soort code waarin al onze erfelijke eigenschappen zijn vastgelegd. Tot de jaren '50 en '60 dacht men dat DNA relatief stabiel was. Maar dat blijkt dus niet zo te zijn. Invloeden van buitenaf kunnen tot DNA-schade leiden, denk aan uv-straling in zonlicht, luchtvervuiling, roken, bepaalde stoffen in onze voeding of stress. Maar ook vrije radicalen die in onze cellen ontstaan als bijproduct van ingedemde zuurstofkennend DNA-schade veroorzaken. Je kan het proces van oxidatieve stress in de cellen vergelijken met een appel die bruin kleurt bij blootstelling aan de lucht. Het zijn de vrije radicalen die voor de bruine kleur zorgen.”

### Valt die schade te herstellen?

“Het herstel van DNA-schade gebeurt via erg complexe systemen. Sommige mensen hebben defecten in die systemen geërfd, waardoor ze aanleg hebben voor kanker, neurologische aandoeningen of vroegtijdige (huid)veroudering. Tekortkomingen in het herstelproces van DNA kunnen dus mogelijk ook de ziekte van Alzheimer veroorzaken. Daarover is nog geen uitgebreid onderzoek gevoerd, en dat is wat we nu met dit project gaan doen.”

### Wat gaan jullie concreet onderzoeken?

“Wij onderzoeken de rol die DNA-schade speelt bij het verlies van neuronen of zenuwcellen in de hersenen, welke beschermingsmechanismen in de cellen worden geactiveerd om deze DNA-schade te voorkomen en

hoe we op termijn deze bescherming kunnen stimuleren door een bepaald medicijn toe te dienen, zodat de cellen niet meer afsterven.”

### Gaan we alzheimer kunnen genezen?

“De oplossing voor alzheimer zal niet uit één wondermiddel bestaan. Ik denk dat we op lange termijn verschillende therapieën gaan combineren op basis van het subtype alzheimer dat de patiënt heeft.”

### Uiteindelijk worden we allemaal ouder en sterven we. Waarom heb je voor deze wetenschap gekozen?

“De vergrijzingsgolf die op ons afkomt is een grote uitdaging met een grote impact op onze welvaart. Het wordt dus hoog tijd dat we gaan nadenken over hoe we dit gaan aanpakken. In plaats van na te denken over hoe we elke ouderdomsziekte therapeutisch kunnen behandelen, denk ik dat het beter is om na te denken over hoe we mensen gezonder kunnen maken vanaf het begin. De meeste studies naar veroudering gebeuren bij individuen die 50-plus zijn, om vervolgens een prognose te maken voor de komende tien jaar. Maar ook blootstellingen in je kindertijd kunnen een impact hebben op dat verouderingsproces. Alleen is dat nog niet bestudeerd. Binnen de wetenschap groeit stilaan de beweging om het verouderingsproces van geboorte tot dood in kaart te brengen. Zo kunnen we inzicht krijgen in de factoren die een invloed hebben op de levensduur en de -kwaliteit.”

### Wat is daarvoor nodig?

“Een wetenschappelijk centrum voor veroudering dat zich concentreert op dit soort studies. Zelf heb ik 17 jaar als onderzoeker voor het National Institute on Aging in Baltimore in de VS gewerkt. Ook in Europa bestaan er dergelijke centra, in België nog niet. Ik denk dat dit de volgende stap is in het gericht aanpakken van de vergrijzing. De UHasselt gaat met de uitbouw van de Health Campus alvast die richting uit.”