

# Genetische kaart van MS toont rol van immuuncellen in het bloed én in de hersenen in het ontstaan van MS

Het Internationaal Multiple Sclerose Genetica Consortium (IMSGC) rapporteerde de meest recente en grootste genetische studie in MS tot nu toe in het september 2019-nummer van het vooraanstaande wetenschappelijke tijdschrift Science.

## Vooruitgang door samenwerking

Het IMSGC is een zeer productieve internationale samenwerking van onderzoekers en artsen uit meer dan 25 universiteiten van Australië over Europa tot de Verenigde Staten. De rol van coördinator van deze groep is momenteel weggelegd voor België, met name voor onze Leuvense onderzoeksgroep. Deze nauwe samenwerking, samen met vooruitgang in de kennis van het menselijke genoom (= genetisch materiaal of DNA) en vooruitgang in technologie zorgde voor een sterke toename in ons begrip van de genetische basis van MS sinds 2007. Deze meest recente studie voegt hieraan een belangrijke mijlpaal toe.

## Het genoom

Ons genoom is een boek van 3 miljard letters. Terwijl ons alfabet 26 mogelijke letters van A tot Z telt, is ons genoom geschreven met maar 4 mogelijke letters: "A", "C", "G" en "T". Het DNA van uzelf en uw buurman of buurvrouw is voor het overgrote deel (>99.9%) identiek. Slechts één keer om de 1000 letters zien we een verschil tussen twee mensen, er kan bijvoorbeeld een "A" of een "G" staan op die plaats.

## Fouten in het genoom

Heel uitzonderlijk is zo'n verschil van één letter heel ingrijpend en veroorzaakt dit een erfelijke ziekte die dan van generatie op generatie doorgegeven wordt. Het is belangrijk meteen in herinnering te brengen dat MS géén erfelijke ziekte is die door één fout veroorzaakt wordt.

Meestal hebben die verschillen niet zo'n ingrijpend effect en maken ze deel uit van de normale menselijke verschillen of variatie. We spreken hier dan ook niet over "fouten" maar over "varianten". Die kleine genetische verschillen of varianten bepalen mee de meeste eigenschappen waarin wij als mensen van mekaar verschillen. Dat kan de kleur van haar en ogen of de lengte zijn, of de aanleg voor muziek, sport of zwaarlijvigheid. Die varianten veroorzaken dus MS niet, maar ze kunnen wel mee bepalen wie meer of minder aanleg heeft om MS te ontwikkelen, dat wil zeggen wie meer of minder vatbaar is voor de ziekte.

## Resultaten van de studie

De nieuwe genetische studie in MS bouwde verder op eerdere studies, en combineerde gegevens over het genetisch materiaal van 115 803 mensen. Hierbij werden 47 429 personen met MS en 68 374

personen zonder MS vergeleken. De studie bevestigde eerst en vooral de resultaten die we al eerder vonden en waar we de voorbije jaren ook verslag van uitbrachten in WOMS Info. Voor 97% van de 110 eerder gevonden risicovarianten werd bevestigd dat ze een rol spelen in de vatbaarheid voor MS. Die bevestiging is heel belangrijk om een groot vertrouwen te hebben in wetenschappelijke bevindingen en erop verder te kunnen bouwen. De studie breidde onze kennis vervolgens ook sterk uit. We kennen nu een totaal van 233 verschillen of varianten in het genoom die mee bepalen waarom de ene persoon meer of juist minder aanleg heeft om MS te ontwikkelen dan een andere persoon. Dankzij deze studie beschikken we nu dus over een gedetailleerde genetische kaart van MS. Die kaart vormt nu de basis om mee aan de slag te gaan om de ziekte beter te begrijpen. Daarvoor zoeken we uit wat die verschillen nu precies doen en hoe ze bijdragen aan iemands aanleg voor MS.

We zien dat de overgrote meerderheid van die 233 verschillen een rol speelt in ons immuunsysteem of afweersysteem. Normaal gezien zorgt dat voor een goede afweer tegen virussen en bacteriën. In ziekten zoals MS richt het immuunsysteem zich verkeerdelijk tegen ons eigen lichaam, in MS tegen de beschermende isolatielaag rond de zenuwen. We wisten al veel langer dat het immuunsysteem zo belangrijk is in MS, maar we begrijpen nu beter welke spelers in dit immuunsysteem juist bijdragen. MS wordt niet veroorzaakt door één speler of één component van het immuunsysteem, maar door een samenspel van verschillende spelers. Daaronder zijn er spelers in het bloed, zoals de T-cellen en de B-cellen die heel doelgericht werken. In deze nieuwe studie wordt duidelijk dat ook spelers van het immuunsysteem die enkel in de hersenen voorkomen belangrijk zijn. Die spelers of cellen noemen we microglia. Dat is een naam die uit het Grieks komt en betekent "kleine cellen die de lijm of steun vormen" in onze hersenen. We begrijpen nu dat deze microglia veel meer doen dan enkel steun geven. Ze zorgen voor een gepast immuunsysteem in de hersenen, waarbij ze bijvoorbeeld schade opruimen. Maar ook hier kan er iets

misgaan en kunnen ze mee ons eigen lichaam aanvallen. We kunnen dus stellen dat stoornissen in verschillende spelers van het immuunsysteem, zowel in het bloed als in de hersenen, bijdragen aan een cascade van gebeurtenissen die uiteindelijk tot MS kunnen leiden.

MS heeft twee grote kenmerken: ontsteking of inflammatie, en aantasting van de zenuwen of neurodegeneratie. Zoals we al zagen wordt die ontstekingscomponent bepaald door verschillende spelers van het immuunsysteem in het bloed en in de hersenen. We zien vanuit de genetische kaart weinig of geen bewijs voor een belangrijke rol in het ontstaan van de ziekte voor de zenuwen zelf of voor andere cellen in de hersenen die niet tot het immuunsysteem behoren. Het lijkt er dus op dat de ontsteking of inflammatie eerst optreedt en een cascade van gebeurtenissen in gang zet en dat de schade aan de zenuwen daarvan vooral een gevolg is.

## Bespreking

---

Met wat we uit deze studie leerden, kunnen we ongeveer de helft van de genetische basis voor aanleg voor MS begrijpen. Dat is een hele grote vooruitgang op ongeveer 10 jaar tijd, maar er is dus ook nog heel wat werk aan de winkel. Het is ook duidelijk dat de genetische varianten alleen niet volstaan om MS te veroorzaken. Het is een samenspel van genetische factoren en omgevingsfactoren dat de ziekte doet ontstaan. Die omgevingsfactoren begrijpen we nog veel minder, maar daarover wordt op een ander moment gerapporteerd in WOMS Info.

Deze studie is een belangrijke mijlpaal in het bepalen welke genetische varianten een rol spelen in de aanleg voor MS. Helaas verklaren ze niet waarom sommige personen met MS een veel ernstiger of sneller verloop van de ziekte kennen dan andere personen met MS. De volgende grote uitdaging die we zowel vanuit onze Leuvense onderzoeksgroep als in internationale samenwerking in het IMSGC nu aangaan, bestaat er dan ook in te

zoeken welke factoren mee het ziekteverloop bepalen nadat de ziekte ontstaan is.

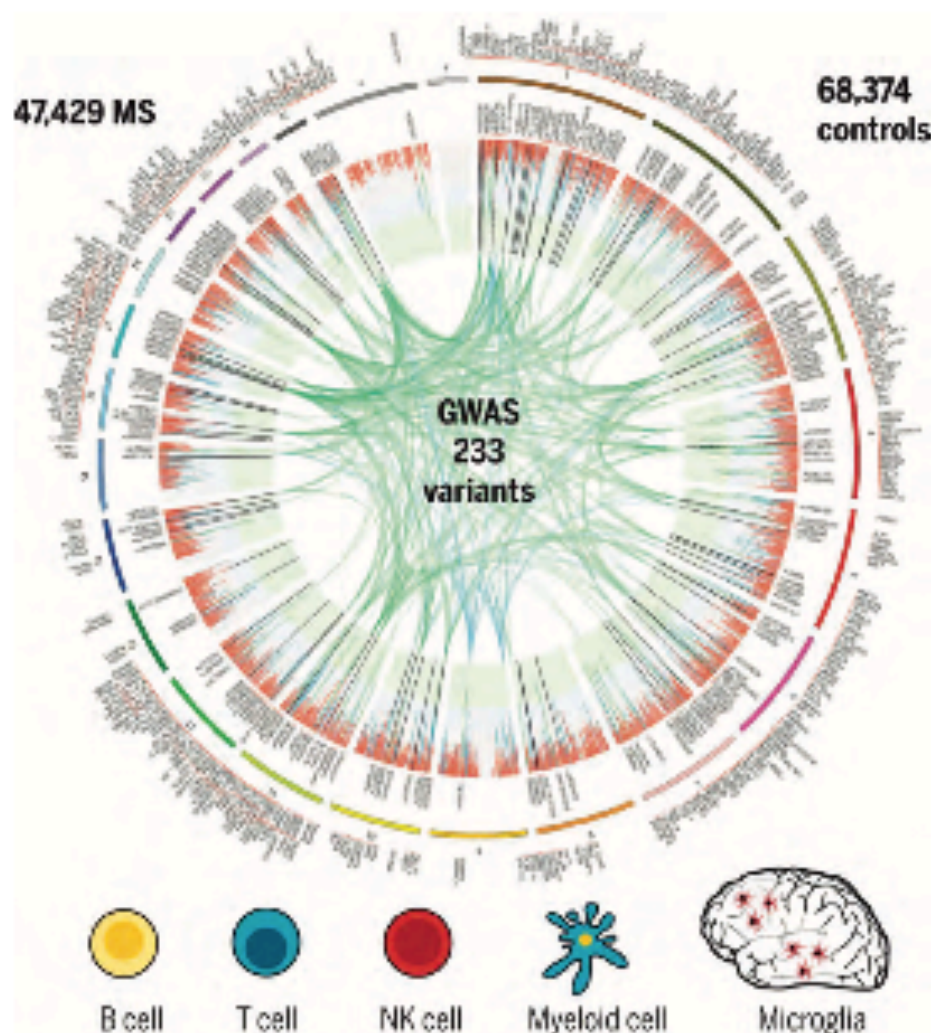
## Samenvatting

De kennis uit dit onderzoek helpt ons MS beter te begrijpen. We herhalen dat er vele genetische verschillen zijn, die geen zeldzame "fouten" zijn maar deel uitmaken van de normale verschillen tussen mensen. Samen met omgevingsfactoren spelen zij een rol in het ontstaan van de ziekte. Dat betekent dat we géén genetische test kunnen ontwikkelen om iemands risico op MS te bepalen. Wél kunnen we de kennis gebruiken om nieuwe en nog betere behandelingen te ontwikkelen. Veel van de behan-

delingen voor personen met MS op dit moment zijn breed gericht op spelers van het immuunsysteem in het bloed, de T- en B-cellen. Als we de ziekte beter begrijpen, kunnen we die behandelingen verfijnen, zodat ze doelgerichter zijn met minder nevenwerkingen. Nu we weten dat ook spelers van het immuunsysteem in de hersenen, de microglia, belangrijk zijn, kunnen we ook deze informatie aanwenden voor het ontwikkelen van nieuwe behandelingen.

Prof. An GORIS en Prof. Bénédicte DUBOIS  
KU Leuven en UZ Leuven

Bron: MSGC, Science 2019; 365: Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility.



Figuur. De genetische kaart van MS toont 233 genetische varianten die mee een rol spelen in het bepalen van iemands aanleg om MS te ontwikkelen. Deze varianten (aangeduid met zwarte tekst) zijn verspreid over het hele genoom (chromosomen 1-22, X en Y aangeduid in verschillende kleuren op de cirkel). De groene lijnen tonen verbanden tussen de verschillende varianten waardoor we patronen zien. Uit deze resultaten en patronen kunnen we besluiten dat niet één maar wel een combinatie van spelers van het immuunsysteem (onderaan getoond), zowel in het bloed als in de hersenen, een rol spelen in MS. Figuur overgenomen uit het bron-artikel met toestemming van AAAS.