

# Wat zenuwen en bloedvaten gemeen hebben

*Brain and mind* beëindigt het jaar in schoonheid. Op de sessie van 12 december eerstkomende vertelt vorser Peter Carmeliet (directeur van het Vesalius Research Center, KU Leuven) hoe hij totaal onverwacht met neurologie in aanraking kwam. Wie er straks niet bij kan zijn, leest hier alvast een representatief stuk van het verhaal. | Dr. Michèle Langendries



▲ Prof. Dr. Peter Carmeliet: "Niemand van ons rekent er op dat VEGF bij ALS genezing kan brengen, want de oorsprong van de aandoening is multifactorieel."

Het preferentiële onderzoeksdomen van professor Carmeliet en zijn groep is angiogenese – of hoe bloedvaten zich ontwikkelen. Recentelijk was er bijzondere aandacht voor PLGF (*placental growth factor*), één van de talrijke factoren die bij de groei van bloedvaten betrokken zijn. Het gaat hier om een homoloog van de intussen beter bekende VEGF (*vascular endothelial growth factor*). Net zoals VEGF speelt PLGF een rol bij de angiogenese in kwaadaardig tumorweefsel. VEGF-remmers worden gebruikt om kanker te behandelen: als de aanleg van bloedvaten (en meteen de doorbloeding) in de tumor verstoord raakt, gaat ook het tumorweefsel zelf bij gebrek aan voedingsstoffen minder goed groeien. Maar de behandeling tast ook gezonde bloedvaten aan, met als gevolg hypertensie, bloedingen en trombose. In tegenstelling tot VEGF heeft PLGF geen functie in normale weefsels en vormt daarom een interessante piste. De groep van Peter Carmeliet heeft, samen met ThromboGenics en Roche, de aanzet gegeven tot klinisch onderzoek met PLGF, dat intussen aan de gang is.

## Verlamingsverschijnselen

Het was echter een totaal ander experiment dat het onderzoek van Peter Carmeliet een bijzondere wending zou geven. Alles begon toen het team muizen kweekte die een kwart minder VEGF produceerden dan gewone muizen. De bedoeling hierbij was een model te ontwerpen voor het bestuderen van myocardischemie – gezien de rol van VEGF

bij de angiogenese, kon men verwachten dat een relatief gebrek aan deze substantie zou leiden tot een slechte doorbloeding van het hart. Maar toen de muizen er waren, bleek er wel meer aan de hand te zijn: de dieren vertoonden verlamingsverschijnselen. "We dachten eerst dat er sprake was van een spierziekte, te wijten aan slechte doorbloeding", zegt professor Carmeliet. "Maar verder onderzoek veegde die hypothese van de kaart. Het probleem was in werkelijkheid een degeneratie en necrose van de motorneuronen in het ruggenmerg. Dit bracht ons tot het inzicht dat VEGF niet alleen belangrijk is voor de ontwikkeling van bloedvaten, maar ook voor de overleving van neuronene."

## ALS

Deze bevindingen zetten de vorsers ertoe aan hun onderzoek te richten op amyotrofe lateraalsclerose (ALS), een relatief zeldzame, maar dramatische aandoening, die eveneens te wijten is aan een degeneratie van de motoneuronen in het ruggenmerg. Uit de resultaten bleek dat mensen met een lage VEGF-waarde in het bloed een verhoogd risico hebben van ALS te ontwikkelen. Peter Carmeliet: "We hebben toen VEGF toegediend aan transgene muizen of ratten met ALS, om te kijken of dat de evolutie van de ziekte kon afremmen en de overleving kon verbeteren. De resultaten waren beloftevol: als we tijdig ingrepen, konden we de overlevingsduur met 30% verlengen." Het hek was van de dam: zopas is een klinische studie van start gegaan waarbij de veiligheid van een behandeling met VEGF bij de

mens wordt beoordeeld. Personen met ALS krijgen hierbij via een katheter VEGF in de hersenventrikels gepompt. Blijkt deze behandeling te worden verdragen, dan kunnen in een volgende stap hogere dosissen worden uitgetest om het klinische effect te evalueren.

## Navigatie

Dit alles betekent nieuwe hoop voor patiënten met ALS. Maar ook voor het wetenschappelijke onderzoek opent zich een totnogtoe onbekend perspectief: we weten nu dat bloedvaten en neuronene gemeenschappelijke groeifactoren hebben. Vermoed wordt dat deze factoren evolutionair gezien in het centraal zenuwstelsel zijn ontstaan en achteraf door de bloedvaten werden overgenomen: wormen maken immers ook VEGF aan, terwijl ze wel zenuwweefsel, maar geen bloedvaten hebben. Mogelijk spelen substanties zoals VEGF een rol bij de navigatie van zenuwen en bloedvaten – ze geven de weefsels een leidraad om in de juiste richting te groeien. "Het anatomische traject van zenuwen en bloedvaten is trouwens opvallend gelijklopend", merkt Peter Carmeliet op. "Dat is vooral goed zichtbaar op de nog relatief eenvoudige pentekeningen van Vesalius. Toevallig heeft hij die schetsen waarschijnlijk gemaakt op de plaats waar nu, bijna vijf eeuwen later, de overeenkomst tussen de twee stelsels ook moleculair in de verf wordt gezet – het UZ Gasthuisberg is gebouwd op het oude galgenveld van Leuven."

## Neurovasculaire link

Even wegdromen mag, maar er is duidelijk meer in het spel dan een magisch-realistische samenloop van omstandigheden: "Naast VEGF zijn er nog andere voorbeelden bekend van wat men intussen de *neurovasculaire link* noemt. De beide onderzoeksdomen, het neurologische en het vasculaire, kunnen nu aan kruisbestuiving doen: wat ontdekt wordt in het ene, kan worden nagevolgd voor het andere. Als we het beste uit twee gebieden bij elkaar leggen, komen we waarschijnlijk sneller vooruit. Dat is momenteel de focus van ons onderzoek." Van angiogenese naar neurovasculaire cross-over: zo'n ommezwaai maak je niet in een oogwenk. Toen de implicaties van het VEGF-onderzoek duidelijk werden, besloten ze op het lab om neurologische expertise in huis te halen. Ook de al eerder beschikbare medewerkers moesten gedeeltelijk worden omgeschoold. En ondanks al deze inspanningen, moet je realistisch blijven pronostiker over mogelijke resultaten, weet professor Carmeliet: "Minder dan één procent van de in het lab onderzochte moleculen kent uiteindelijk een klinische toepassing. Niemand van ons rekent er bijvoorbeeld op dat VEGF bij ALS genezing kan brengen, want de oorsprong van de aandoening is multifactorieel – meer dan één molecule is erbij betrokken. Maar als er met deze behandeling een vertraagde evolutie van de ziekte wordt vastgesteld, is dat voor de patiënten al meer dan ze nu hebben."

De laatste sessie van 'Brain and mind' gaat door morgennamiddag 12 december van 14 tot 18 uur in het Psychiatrisch Ziekenhuis Onze-Lieve-Vrouw, Koning Albert I-laan 8 in 8200 Brugge. Voor meer info: zie de rubriek Agenda, op pagina 42 van dit nummer.