

## DE IMMUNITAIRE ACHTERGRONDEN VAN DE MS

### Multiple sclerose : een auto-immuunziekte ?

In de huidige hypothesen betreffende de oorzaak van MS zijn er twee tegengestelde strekkingen. Enerzijds zijn er diegenen die overtuigd zijn van een infectieuze (en met name virale) oorzaak, en anderzijds diegenen die MS zien als een auto-immuunziekte. Maar de beide kampen zijn het eens om te zeggen dat, ongeacht het standpunt over de oorzaak, de letsels die kenmerkend zijn voor de ziekte te wijten zijn aan een toestand van hyperimmunititeit, een toestand die zijn vernietigende werking uitoefent ter hoogte van de zenuwscheden en/of de cellen waaruit ze worden opgebouwd.

Eveneens wordt algemeen aangenomen dat de immunitaire anomalieën niet geconfineerd blijven binnen het CZS, maar dat ze ook perifeer optreden, met name ter hoogte van de organen die zorgen voor de lymfocytenhuishouding (thymus, lymfanglia, beenmerg, enz.). Dat feit is belangrijk voor de behandeling. Het is immers zo dat de meeste geneesmiddelen niet kunnen doordringen tot het CZS. Een geluk dus dat wij de abnormale lymfocyten kunnen aanpakken vóór zij in de hersenen binnendringen.

Wat vaststaat is dat de immunititeit ongetwijfeld een kapitale rol speelt in de totstandkoming en het verloop van de MS. Wel is alsnog niet met zekerheid uitgemaakt of ze wel een auto-immuunziekte is in de eigenlijke zin van het woord.

MS heeft met de auto-immuunziekten zeker vele kenmerken gemeen. Vooreerst haar predominant voorkomen bij het vrouwelijk geslacht, met een predominantiegraad die evenwel relatief laag ligt (V:M = 2:1 voor MS, tegen 10:1 voor de ziekte van Sjögren). Vervolgens wordt MS, evenals de overwegend bij vrouwen voorkomende auto-immuunziekten, vaak geassocieerd met de MHC-groepen van klasse II. En tenslotte heeft MS met de a.i.-aandoeningen ook gemeen dat er vaak een vermindering van de opflakkingen tijdens de zwangerschap wordt vastgesteld, en een merkkelijk hogere activiteit van de ziekte tijdens de eerste drie maanden na de bevalling.

Maar in tegenstelling tot de auto-immuunziekten, vallen de eerste klinische tekenen van MS slechts waar te nemen op volwassen leeftijd, en niet bij kinderen of ouderen. Ook doet er zich geen enkele belangrijke stoornis voor in de afscheiding van geslachtshormonen, nl. oestrogeen en testosteron. Het krachtigste argument tegen de auto-immunitaire aard van MS ligt in het feit dat het niet enkel nooit mogelijk is geweest één enkel welbepaald antigeen aan te duiden als veroorzaker van de immuunreacties, maar dat wij integendeel meer en meer redenen krijgen om aan te nemen dat verscheidene antigenen meespelen, en niet één enkel antigeen. En zoals de aanleg voor MS verband kan houden met anomalieën die te wijten zijn aan de inwerking van verscheidene genen, zo ook zou het kunnen zijn dat de immuunreacties worden veroorzaakt door verscheidene antigenen, die ofwel geïsoleerd, ofwel simultaan hun inwerking uitoefenen.

Maar ook indien zou blijken dat MS geen auto-immuunziekte is, zal niemand de kapitale rol betwisten die door de immuniteit wordt gespeeld. Dit inzicht is gebaseerd op de immunitaire anomalieën die met MS geassocieerd zijn en waarvan het aantal steeds maar blijft toenemen naarmate onze onderzoeksmethoden beter worden. Die anomalieën betreffen zowel de mechanismen die de immuunreacties stimuleren als die welke die reacties afremmen. Wij weten immers dat een normale immuniteitstoestand het gevolg is van een permanent in stand gehouden evenwicht, dank zij de successieve en gealterneerde werking van enerzijds het stimulerend en anderzijds het afremmend mechanisme. De cellen en chemische mediators die voor de instandhouding van dat evenwicht meespelen zijn bijzonder talrijk, en dit reguleringssysteem is bovendien bijzonder complex. Nu is het jammer genoeg zo dat MS gepaard gaat met een verstoorde werking van vele immunitaire circuits, wat het zoeken naar een substantie die dit kan reguleren, uiterst moeilijk maakt. In de huidige stand van vordering van onze kennis, richten de inspanningen zich thans dus op het vinden van geneesmiddelen die op verscheidene mechanismen kunnen inwerken, geneesmiddelen met weinig of geen specificiteit; of tracht men verscheidene substanties met elkaar te associëren.

### **Wat gebeurt er bij multiple sclerose ?**

Ook al is de werking van de mechanismen van het afweersysteem die bij MS meespelen een complexe aangelegenheid, toch kunnen wij van het verloop van de gebeurtenissen die leiden tot de afbraak van de zenuwscheden een beeld geven dat wel redelijk getrouw de realiteit zal benaderen.

Wij beginnen ons verhaal in de kinderjaren. Tijdens de eerste jaren van ons leven krijgen wij allemaal af te rekenen met kinderziekten, die meestal worden veroorzaakt door een virus. Naargelang die ziekten evolueren, elimineert ons immuunsysteem geleidelijk de ongewenste indringer en - wat van groot belang is - slaat het de particulariteiten van het virus in het afweersysteemgeheugen op, door met name te noteren welke de sequenties zijn van de diverse eiwitten waaruit de mantel van het virus is samengesteld. Die informatie, die "foto", wordt opgeslagen in lymfocyten die beschikken over een "geheugencapaciteit" om die informatie later zo nodig te kunnen aanwenden in de loop van de lange levensduur die aan die "onthoudende" cellen beschoren is. Die cellen verblijven in sommige weefsels en blijven er beschikbaar om in te springen bij het geringste alarmsignaal. Dus zelfs indien na vele jaren een reeds eerder bestreden virus weer opduikt, wordt het onmiddellijk herkend. Het immuunsysteem treedt dan massaal in werking en vernietigt het virus haast ogenblikkelijk. Zo werkt dus de immuniteit, een zeer nuttige zaak als alles werkt zoals het hoort, want het is die immuniteit die maakt dat wij daarna van de meeste kinderziekten gespaard blijven.

Bij kinderen met aanleg voor MS, kinderen namelijk met een defecte genetische programmatie van het immuunsysteem, loopt er iets fout bij de memorisering van de structuur van het virus : de "foto" die in het geheugen wordt opgeslagen is onscherp. Nu is

het zo dat er gelijkenissen zijn tussen de eiwitsequenties van een virusmembraan en die van de zenuwscheden (moleculair mimetisme). Wanneer die met geheugenvermogen behepte lymfocyten in de hersenen binnendringen, verwarren zij die twee structuren, en begaan zij de vergissing de myeline als een virus te herkennen. Door die foute herkenning wordt alarm geslagen, met als gevolg dat het gemobiliseerde immuunsysteem de myeline gaat aanvallen.

In principe dringen die memorisatiecellen niet door tot in het hersenweefsel, dat voorzien is van een beschermingsbarrière die in het capillair systeem ingebouwd zit. In bepaalde nog niet helemaal duidelijke omstandigheden worden lymfocyten "geactiveerd" en worden ze agressief. In die toestand kunnen zij zich, door het afscheiden van bepaalde chemische mediators, vasthechten aan de wand van de hersenbloedvaten en kunnen zij op die manier de barrière doorbreken. Ze migreren naar het hersenweefsel waar ze talloze immunoreacties op gang brengen die het gemunt hebben op de verschillende componenten van de myeline.

Sommige cellen van het immuunsysteem (namelijk de suppressorcellen), die in staat zijn om te zorgen voor intoming van die agressiemechanismen, treden dan op hun beurt in werking en maken dat de demyelinisatiehaard niet verder uitbreidt. Maar telkens als bepaalde voorwaarden weer zijn vervuld, treedt hetzelfde proces opnieuw in werking en wordt een slapende demyelinisatiehaard weer actief of ontstaat er op een andere plaats een nieuwe haard. Dit verklaart waarom MS op klinisch vlak zo'n typisch verloop kent dat gekenmerkt is door afwisselende opflakkingen en remissies.

Dat scenario verklaart waarom de demyelinisatiehaarden steeds gelegen zijn in de buurt van een klein bloedvat, dat immers altijd het uitgangspunt vormt. Tevens ligt daarin de verklaring waarom een contrastmiddel zich dank zij de doorbreking van de barrière rond het betrokken bloedvat verspreidt, en aldus maakt dat men met KST de "actieve" haarden kan lokaliseren. Die haarden bevinden zich immers op die plaatsen waar men vaststelt dat de MBP-ge-sensibiliseerde lymfocyten tijdelijk in de hersenen kunnen binnendringen.