

24-05-2022

Onderzoekers van de Universiteit van Michigan proberen causale verbanden vast te stellen tussen de impact van omgevings- en werk-gerelateerde factoren en de ontwikkeling van ALS.

Zij hopen dat deze informatie tot een dieper inzicht zal leiden in de mechanismen die de ziekte veroorzaken en dat het veranderbare risicofactoren aan het licht zal brengen die van belang kunnen zijn voor de preventie van ALS.

De bevindingen en doelstellingen van het onderzoeksteam werden mondeling toegelicht door projectverantwoordelijke Eva Feldman, MD, PhD, op de virtuele jaarlijkse meeting van de American Academy of Neurology (AAN), die doorging van 24 tot 26 april 2022.

Feldman is Russell N. DeJong Professor Neurologie aan de Universiteit van Michigan en tevens directrice van het ALS Center of Excellence. Haar voordracht was onderdeel van een plenaire zitting en had als titel "Targeting the ALS Exposome for Disease Prevention".

De incidentie van ALS, die slechts in ongeveer 15% van de gevallen door bekende genetische mutaties wordt veroorzaakt, zal in de VS naar verwachting tegen 2040 met 70% zijn toegenomen. Feldman gelooft dat dit niet alleen samenhangt met een steeds ouder wordende bevolking, maar ook met het ALS-exposoom.

Het ALS-exposoom wordt gedefinieerd als "het cumulatieve effect van blootstelling aan het milieu en de biologische reacties die dit teweegbrengt bij de betrokkene gedurende diens levensloop," aldus Feldman. Onder deze blootstellingen moet de impact worden verstaan van factoren als pesticiden, milieuverontreinigende stoffen, luchtvervuiling en arbeidsomstandigheden.

In combinatie met genetische wijzigingen die het individu vatbaarder maken voor het ontwikkelen van ALS, kan het ALS-exposoom leiden tot ziekte-geassocieerde neurodegeneratie. Dit wordt de gen-tijd-omgeving-hypothese genoemd.

Eerder, ongepubliceerd onderzoek van Feldmans team en medewerkers identificeerde 280 kleine genetische varianten die samen het risico op ALS konden voorspellen. Deze varianten werden gebruikt om een zogenaamde polygene risicoscore te ontwikkelen, aan de hand waarvan onderzoekers ALS-patiënten met een hoge mate van nauwkeurigheid konden onderscheiden van gezonde proefpersonen.

De onderzoekers raakten bijzonder geïntrigeerd door de link tussen ALS en het exposoom omdat ze merkten dat de ziekte het vaakst voorkomt in het Amerikaanse Midwesten (5,7 mensen per 100.000), dat zowel bestaat uit industrie- als uit landbouwgebied. Bovendien komen clusters van sporadische ALS-gevallen in dezelfde buurt of huishoudens veel voor in Michigan, stelde Feldman vast. Feldman en haar team ontdekten al vroeger dat blootstelling aan verscheidene persistente organische verontreinigende stoffen (POP's), waaronder organochloorpesticiden, broomhoudende vlamvertragers en polychloorbifenylen, het risico op ALS verhoogt.

Deze verontreinigende stoffen, waarvan er vele in de jaren tachtig werden verboden, zijn chemicaliën die in het milieu achterblijven " jarenlang, tientallen jaren tot honderden jaren," aldus Feldman, "we krijgen ze allemaal binnen en ze hebben zeer nadelige effecten op ons zenuwstelsel."

Feldman en haar team zijn er ook snel achter gekomen "dat men in de loop van een mensenleven doorgaans niet slechts aan één verontreinigende stof wordt blootgesteld, maar wel aan meerdere van deze stoffen". Het wetenschapsteam ontwikkelde een milieurisicoscore die verschillende bestaande verontreinigende stoffen in aanmerking neemt, en kwam tot de conclusie dat deze verbindingen samen het risico op ALS ongeveer verzevenvoudigden.

Ook bleek dat hogere blootstellingen, waarvoor hogere omgevingsrisicoscores werden opgetekend, mee verantwoordelijk zijn voor een kortere levensverwachting bij ALS-patiënten.

Aanvullende nog ongepubliceerde wetenschappelijke data toonden ook significante verschillen in metaboliëten – dit zijn tussen- of eindproducten van cellulaire processen – tussen ALS-patiënten en gezonde controlepersonen als men de POP-niveaus van beide groepen vergelijkt.

Dit suggereert dat "de manier waarop ons organisme deze verontreinigende stoffen verwerkt duidelijk invloed heeft op de metaboliëten in ons lichaam," zei Feldman.

De professor neurologie wees erop dat er steeds meer aanwijzingen zijn dat luchtverontreiniging een rol speelt bij het ontstaan van ALS. De concentraties van de meest bestudeerde luchtverontreinigende stof, namelijk zwevende deeltjes PM2.5, zijn het hoogst in het Amerikaanse Midwesten en de meeste ALS-gevallen in Michigan bevinden zich in gebieden met grotere luchtverontreiniging.

Er wordt aangenomen dat luchtvervuiling kan interageren met het immuunsysteem en neuro-inflammatie kan veroorzaken. Het team ontdekte dat ALS-patiënten die in gebieden woonden waar de PM2.5 niveaus het hoogst waren, ook het sterkste ontstekingsprofiel hadden. Deze recente onderzoeksresultaten zijn nog niet gepubliceerd. Verder onderzoek is nodig om tot een dieper inzicht te komen, aldus Feldman.

De wetenschappers hebben ook gezocht naar mogelijke verbanden tussen beroepsmatige blootstelling en ALS door 378 ALS-gevallen te onderzoeken. Zij stelden vast dat beroepen in de bouw, de schoonmaak en het onderhoud van terreinen, de constructie, de ontginningsnijverheid, en de productie duidelijk gecorreleerd bleken te zijn met een verhoogd ALS-risico.

In de VS zijn de percentages voor beroepen in de productiesector "het hoogst in het Midwesten, waar ALS het meest voorkomt," zei Feldman.

Op basis van deze bevindingen "pleiten wij ervoor dat er registers worden aangelegd die het mogelijk maken deze metingen van het ALS-exposoom te correleren aan gedocumenteerde ALS-gevallen en dit te koppelen aan biologische monsters uit banken," voegde Feldman eraan toe.

Om een oorzakelijk verband tussen milieurisico's en ALS aan te tonen, wil het team registers opzetten om mensen die meer risico lopen, zoals productiewerkers of bouwvakkers, te kunnen volgen en gedurende tientallen jaren van hen monsters te verzamelen.

Bovendien heeft het team fondsen ontvangen van het National Institute of Neurological Disorders and Stroke "om werk te maken van deze combinatie van exposoom-metingen die inmiddels achter de rug zijn ... en ook van onze polygene risicoscore, om die vervolgens nader te bestuderen en te integreren met moleculaire en metabole gegevens van onze patiënten," zei Feldman.

Het idee is om "gerichte, op mechanismen gebaseerde interventies te ontwikkelen die focussen op preventie."

Vertaling: **Petra Ghysens**

Bron: **ALS News Today**