

HET EIWIT NEUROGRANINE IN LUMBAALVOCHT ALS MARKER VOOR BEGINNENDE ALZHEIMER: DE NIEUWE HEILIGE GRAAL ?

Neurogranine is een eiwit dat uitsluitend voorkomt in de hersenen en werd voor het eerst geïdentificeerd in 1991 in de rat^[1]. Meer bepaald bevindt neurogranine zich in de *dendritische uitsteeksels** van de hersencellen, waar het voornamelijk de signaaloverdracht tussen deze cellen moduleert, in vakjargon bestempeld als *synaptische plasticiteit**^[2]. Net omdat dit eiwit nauw betrokken is bij de werking van het geheugen en leerprocessen, werd neurogranine in de laatste 10 jaar meermaals onderzocht als potentiële *biomarker** voor dementie, voornamelijk wat betreft de ziekte van alzheimer en *mild cognitive impairment (MCI)**. Reeds in 1998 en 2005 ontdekten onderzoekers sterk gedaalde concentraties van neurogranine in de hersenen van alzheimerpatiënten vergeleken met deze van gezonde controlepersonen^[3]. Het was echter pas in 2010 dat het eiwit ook voor het eerst in het *lumbaalvocht** nauwkeurig werd geanalyseerd. Zweedse onderzoekers aan de universiteit van Göteborg kwamen tot de conclusie dat er significant gestegen concentraties van neurogranine aanwezig waren in dit vocht bij patiënten met alzheimer en niet bij controle-individue^[4]. Daarnaast was er een trend van gestegen eiwitwaarden naarmate de diagnose evolueerde van controle (normale veroudering) naar MCI en uiteindelijk alzheimer. Er kon daarom ook besloten worden dat neurogranine, in tegenstelling tot de drie courante en erkende eiwitmarkers *T-tau*, *P-tau181* en *amyloid-beta1-42**, die de typische handtekening vormen van een ziekte van Alzheimer, wél een robuuste marker vormt ter opsporing van vroegtijdige alzheimer. Een belangrijk voordeel van vroegtijdige opsporing is dat de huidige therapeutische mogelijkheden voor alzheimer, hetzij medicamenteus of andere, veel vroeger kunnen worden opgestart, zodoende er een maximaal effect uit gehaald kan worden, wat, samengevat, een veel betere *prognose** met zich meebrengt.

Sedert 2010 zijn er inmiddels een 12-tal gelijkaardige onderzoeken uitgevoerd, allemaal met hetzelfde resultaat: neurogranine blijkt inderdaad een beloftevolle marker te zijn voor *synaptische** degeneratie, al dan niet in combinatie met de erkende Alzheimer eiwitmarkers hierboven vermeld. Synaptische degeneratie correleert immers goed met ziekteprogressie en geheugenachteruitgang, wat niet het geval is voor de drie andere eiwitmarkers, en vormt daarom een welgekomen aanvulling. Een recente studie die in maart 2016 online werd gepubliceerd, kon deze uitkomst bevestigen in een analoge studieopzet waarbij 95 Alzheimerpatiënten en 207 controlepersonen betrokken waren, afkomstig na een opvolgperiode van maar liefst 11 jaar^[6]. Behalve lumbaalvocht, gingen Vlaamse onderzoekers uit Gent (de UAntwerpen en KULeuven spin-off ADx NeuroSciences) en Antwerpen (BIODEM

UAntwerpen, onder leiding van prof. dr. Sebastiaan Engelborghs) in 2015 tezamen na of neurogranine mogelijks ook in *bloedplasma** significant verschillend zou zijn. Helaas bleek dit niet het geval te zijn^[5]. Wel konden de resultaten in het lumbaalvocht nogmaals bevestigd worden en werd er een gevoeliger en meer performante neurograninetest (*ELISA**) ontwikkeld^[5-6]. Momenteel wordt deze nieuwe ELISA-test gevalideerd in samenwerking met het Antwerpse BIODEM team. Vlaanderen speelt dan ook een essentiële rol in het onderzoek naar deze biomarker.

Het enige nadeel aan het eiwit neurogranine lijkt voorlopig te zijn dat het uitsluitend alzheimerspecifiek is^[7], wat minder gunstig is voor patiënten die potentieel aan een andere, minder voorkomende, dementievariant lijden, zoals dementie met Lewy lichaampjes, Parkinsondementie, frontotemporale dementie of *mixed dementia**. Nochtans heeft het algemene concept van *synaptische** markers wel geleid tot een zoektocht naar andere, gelijkaardige eiwitten, wat geresulteerd heeft in de recente identificatie van 'Rab3A' en 'SNAP25', bijvoorbeeld^[8]. Deze laatste eiwitten blijken op het eerste zicht eerder specifiek te zijn voor dementie met Lewy lichaampjes indien vergeleken met alzheimer, althans in *post-mortem** hersenweefsel^[9]. Of het ook zo blijft na bijkomende analyses in lumbaalvocht, dient echter nog onderzocht te worden. Ook het Antwerpse BIODEM team onderzoekt momenteel volop of neurogranine ook specifiek is voor de andere dementievarianten. Wordt vervolgd.

Om te besluiten: neurogranine de nieuwe heilige graal? Het antwoord: ja, maar.

Door: **Dr. Yannick Vermeiren** (postdoctoraal onderzoeker (PhD) Universiteit Antwerpen en Alzheimer Research Center Groningen, vrijwillig wetenschappelijk medewerker en consultant Alzheimer Liga Vlaanderen)

*Lexicon:

- *dendritische uitsteeksels*: vertakte uitlopers van een hersencel waarop kleine uitstulpingen zijn (of 'spines') waarmee elektrische impulsen worden geleid afkomstig na contact met andere hersencellen.
- *synaptische plasticiteit*: staat voor het vermogen van de verbinding (de synaps) tussen twee zenuwcellen om van sterkte te veranderen; dit vormt de neurochemische basis voor leren en geheugen.
- *biomarker*: een biologische marker (in bloed of andere lichaamsvochten; ook via beeldvorming) met een hoge sensitiviteit en specificiteit voor een bepaalde aandoening, die daardoor een discrimi-

nerend vermogen heeft tussen de aandoeningen onderling.

- *mild cognitive impairment*: vrij vertaald 'milde cognitieve stoornissen'; een stadium tussen een normale veroudering en Alzheimer, een stadium dat vooraf gaat aan de Alzheimer.
- *lumbaalvocht*: het vocht dat de hersenen omringt en vandaar helemaal naar beneden vloeit tot vanonder aan de lendenwervels; het vormt een gesloten circuit en een milieu waarin afvalstoffen en andere worden uitgewisseld tussen hersencellen en de omgeving.
- *T-tau, P-tau181 en amyloid-beta1-42*: een combinatie van drie herseneiwitten die bij Alzheimer zijn neergeslagen en hersencellen doen afsterven; het ligt aan de oorsprong van de ziekte van Alzheimer en na bepaling in lumbaalvocht is een variabele hoeveelheid van deze drie eiwitten al dan niet indicatief voor de ziekte.
- *prognose*: een uitspraak omtrent het vermoedelijke verloop en de uitkomst/afloop van een ziekte.



Lumbaalvocht wordt opgevangen via een lumbale punctie, vaak tussen de 3e en 4e of 4e en 5e lendenwervel.
Bron: <http://guardian.nl.com/2014/03/alzheimers-disease-now-predictable-with-simple-tests-video/>

- *bloedplasma*: de grijs-geelachtige vloeistof verkregen na bloedname waarbij het bloed eerst onstolbaar wordt gemaakt en dan gecentrifugeerd zodoende verschillende bloedlagen worden verkregen; bloedplasma is dus de bloedvloeistof, zij het zonder cellen en bloedplaatjes, maar met proteïnen, voedingsstoffen en andere.
- *ELISA*: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay: acroniem voor een laboratoriumtest voor het meten van macromoleculaire stoffen zoals eiwitten in bloedmonsters of lumbaalvocht; de test is gebaseerd op een complexe binding tussen gelabelde antilichamen en de te meten eiwitten, in combinatie met een enzymatische kleuromzetting.
- *mixed dementia*: de ziekte van Alzheimer in combinatie met een cerebrovasculair accident (hersenvloeding of infarct).
- *synaptische*: signaaloverdracht-tussen-hersencellen-uitoefenende; een synaps is de verbinding tussen twee hersencellen.
- *post-mortem*: verkregen na de dood (via autopsie).

Bronnen:

- [1] Baudier J, Deloulme JC, Van Dorsselaer A, Black D, Matthes HWD, 1991. Purification and characterization of a brain-specific protein kinase C substrate, neurogranin (p17) identification of a consensus amino acid sequence between neurogranin and neuromodulin (GAP43) that corresponds to the protein kinase C phosphorylation site and the calmodulin-binding domain. *The Journal of Biological Chemistry* Vol. 266, pp. 229-237.
- [2] Thorsell A, Bjerke M, Gobom J, Brunhage E, Vanmechelen E, Andreasen N, Hansson O, Minthon L, Zetterberg H, Blennow K, 2010. Neurogranin in cerebrospinal fluid as a marker of synaptic degeneration in Alzheimer's disease. *Brain Research* Vol. 1362, pp. 13-22.
- [3] Davidsson P and Blennow K, 1998. Neurochemical dissection of synaptic pathology in Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics* Vol. 10, pp. 11-23.
- [4] Tarawneh R, D'Angelo G, Crimmins D, Herries E, Griest T, Fagan AM, Zipfel GJ, Ladenson JH, Morris JC, Holtzman DM, 2016. Diagnostic and prognostic utility of the synaptic marker neurogranin in Alzheimer disease. *JAMA Neurology* Vol. 73, pp. 561-571.
- [5] De Vos A, Jacobs D, Struyfs H, Franssen E, Andersson K, Portelius E, Andreasson U, De Surgeloose D, Hernalsteen D, Slegers K, Robberecht C, Van Broeckhoven C, Zetterberg H, Blennow K, Engelborghs S, Vanmechelen E, 2015. C-terminal neurogranin is increased in cerebrospinal fluid but unchanged in plasma in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* Vol. 11, pp. 1461-1469.
- [6] De Vos A, Struyfs A, Jacobs D, Franssen E, Klewansky T, De Roeck E, Robberecht C, Van Broeckhoven C, Duyckaerts C, Engelborghs S, Vanmechelen E, 2016. The CSF neurogranin/BACE1 ratio is a potential correlate of cognitive decline in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. In press.
- [7] Wellington H, Paterson RW2, Portelius E, Törnqvist U, Magdalino N, Fox NC, Blennow K, Schott JM, Zetterberg H, 2016. Increased CSF neurogranin concentration is specific to Alzheimer disease. *Neurology* Vol. 86, pp. 829-835.
- [8] Bereczki E, Francis PT, Howlett D, Pereira JB, Höglund K, Bogstedt A, Cedazo-Minguez A, Baek JH, Hortobágyi T, Attems J, Ballard C, Aarsland D, 2016. Synaptic proteins predict cognitive decline in Alzheimer's disease and Lewy body dementia. *Alzheimer's & Dementia*, Epub ahead of print (in press) doi: 10.1016/j.jalz.2016.04.005.