

Vergelijken en contrasteren wittestofafwijkingen: een neuropathologische aanpak tot pathofysiologie

Genetische wittestofaandoeningen zijn erfelijke ziekten gekenmerkt door selectieve aantasting van de witte stof van de hersenen. Zij veroorzaken afwijkingen van myeline, een celmembraanspecialisatie van oligodendrocyten, die zorgt voor snelle signaalgeleiding langs axonen. De meeste genetische wittestofaandoeningen zijn progressief, veel zijn fataal en slechts enkele kunnen worden genezen. Beter inzicht in hun ziektemechanismen is noodzakelijk voor betere behandeling en, indien mogelijk, genezing.

De genetische defecten die verantwoordelijk zijn voor erfelijke wittestofziekten zijn zeer variabel. Slechts enkele gemuteerde genen coderen voor myeline-eiwitten. Veel genetische wittestofafwijkingen worden veroorzaakt door mutaties in genen, die coderen voor eiwitten die niets met myeline te maken hebben, of zelfs coderen voor eiwitten die specifiek in andere cellen dan oligodendrocyten tot expressie komen. Hypothesen gebaseerd op deze kennis kunnen de zoektocht naar ziektemechanismen op onjuiste wijze beïnvloeden. Het is daarom belangrijk oude begrippen en definities te herzien en een onbevooroordeelde aanpak te ontwikkelen voor het bereiken van echt nieuwe inzichten.

Dit proefschrift maakt bij de neuropathologische evaluatie van genetische wittestofziekten gebruik van een cellulair-pathologie-perspectief om de bevindingen bij individuele ziekten te categoriseren en algemene ziektemechanismen te identificeren, die disfunctie en degeneratie van de witte stof veroorzaken. Met dit doel voor ogen werd de neuropathologie van enkele verschillende genetische wittestofziekten vergeleken. Sommige van de beschreven ziekten zijn nieuw. Waar mogelijk werden nieuwe hypothesen betreffende menselijke ziekten geïntegreerd en verder onderzocht in diermodellen. De informatie verkregen met deze alternatieve benadering werd geïntegreerd om tot een nieuwe classificatie van genetische wittestofaandoeningen te komen.