

Gangmaker van epilepsie nieuw doelwit voor therapie

# Onderzoek naar vaatlekkage in de hersenen

TEKST: PIETER LOMANS / FOTO: ANNET DELFGAAUW

**Het wordt steeds duidelijker dat lekkages van bloedvaten in de hersenen een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van epilepsie. Maar hoe ontstaan die lekkages? En zijn er misschien medicijnen die deze lekkages kunnen dichten? Daarmee kun je het ontstaan van epilepsie misschien voorkomen, wie weet ook genezen. Erwin van Vliet hoopt de eerste antwoorden te formuleren met onderzoek dat volgend jaar van start gaat.**

Erwin van Vliet onderzoekt de bijna onzichtbare biologische processen in onze hersenen. Op die manier probeert hij meer te weten te komen over het hoe en waarom van epilepsie. Want moleculaire veranderingen in de hersencellen liggen aan de basis van epilepsie. Het gaat om de piepkleine details. Maar neurobioloog Van Vliet heeft niet alleen oog voor het kleine. Even gemakkelijk schetst hij in grote lijnen de achtergrond van zijn onderzoek aan de Universiteit van Amsterdam. “Ongeveer een derde van de mensen met epilepsie reageert niet (voldoende) op de bestaande medicijnen. Veel patiënten kunnen we dus nog niet helpen. En bij de mensen bij wie medicijnen wel werken, onderdrukken we de aanvallen. Dat is natuurlijk

een mooi resultaat, maar nog liever hebben we medicijnen waarmee we epilepsie kunnen voorkomen of genezen.”

## Lekkages saboteren

De motivatie om nieuwe en betere behandelingen te ontwikkelen, zit ingebakken in het onderzoek dat Van Vliet met steun van het Epilepsiefonds in 2016 gaat starten. Van Vliet wil ontrafelen hoe epilepsie ontstaat. Hij wil analyseren hoe die epilepsie vervolgens in stand wordt gehouden. Als hij de hoofdrolspelers in beide processen kan identificeren, kan ontdekken wat ze daar precies doen, dan kan hij hun werkzaamheden misschien saboteren. Dat is wat Van Vliet met zijn onderzoek beoogt: de hoofdrolspelers opsporen die epilepsie veroorzaken en hun ziekmakende werk zo vroeg mogelijk blokkeren. De afgelopen jaren is steeds duidelijker geworden dat lekkages van bloedvaten in de hersenen een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van epilepsie. “Door die lekkages dringen allerlei stoffen vanuit het bloed het hersenweefsel binnen. Hierdoor raken de hersencellen extra geprikkeld, wat kan leiden tot het ontstaan van een epileptische aanval. Ook in uitgenomen hersenweefsel van geopereerde epilepsiepatiënten zien we lekkages van de bloedvaten. Lekkage lijkt dus zowel bij het ontstaan van epilepsie als bij de instandhouding van epilepsie een belangrijke rol te spelen.”

## Europees netwerk

Begrijpen hoe lekkages ontstaan in de bloedvaten van de hersenen leidt misschien tot een nieuwe behandeling van epilepsie. Met steun van het Epilepsiefonds gaat dit innovatieve onderzoeksproject van Erwin van Vliet in 2016 van start. Van Vliet: “Onze onderzoeksgroep maakt deel uit van diverse grote projecten van de Europese Unie, die het epilepsieonderzoek tot prioriteit heeft benoemd. In dit Europese netwerk delen we uiteraard ook de voortgang en resultaten van ons onderzoek.”





*In de eerste fase van het onderzoek wil Van Vliet uitzoeken welke leden van die grote eiwitfamilie werkelijk voor de lekkage zorgen*

### Cement tussen vaatcellen

Lekkages dus. Maar waardoor raken die bloedvaten lek? Hier komen we op het onderzoeksterrein van Van Vliet. Bloedvaten zijn goed georganiseerde, flexibele, biologische buizen waar ons bloed doorheen suist. Vooral de bloedvaten in de hersenen laten maar een beperkt aantal stofjes door, omdat het kwetsbare brein extra beschermd moet worden tegen potentieel gevaarlijke stoffen. “Bloedvaten bestaan uit cellen die min of meer aan elkaar geplakt zijn. Om die cellen bevinden zich eiwitten die een matrix vormen, zoals de stenen van een huis met cement aan elkaar worden gemetseld. Ze zorgen ervoor dat de hersencellen en bloedvaten normaal functioneren. Bij een eerste insult, een hersentrauma of andere hersenbeschadiging treedt er een duidelijke verandering op in de activiteit van een aantal van deze eiwitten, de matrix metalloproteïnases, of afgekort MMPs. Deze eiwitten nemen bijvoorbeeld sterk toe in aantal, waarna ze als het ware het cement tussen de vaatcellen aantasten. Ze vallen het onderlinge verband tussen de cellen aan en zorgen ervoor dat er gaten beginnen te vallen in de bloedvaten van de hersenen. MMPs zijn dus belangrijke

veroorzakers van de lekkages, die op hun beurt aan de basis staan van epilepsievorming.”

### Hoofdrospelers uitschakelen

In de eerste fase van het onderzoek wil Van Vliet uitzoeken welke leden van die grote eiwitfamilie werkelijk voor de lekkage zorgen. “MMP9 lijkt een hoofdrospeler. Daar zullen we ons zeker op richten, maar we gaan het hele proces nauwkeurig bestuderen om een goed en volledig beeld te krijgen. Dat doen we onder andere in een diermodel, waar je – anders dan bij mensen – de hele ontstaansgeschiedenis van de epilepsie stap voor stap kunt volgen.” Zijn de belangrijkste spelers eenmaal in beeld, dan zijn ze in cellen in kweek te manipuleren. “Je kunt een hoofdrospeler sterk activeren, maar hem ook helemaal uitschakelen. Zo zie je precies wat voor effect die speler heeft op een bloedvat in de hersenen. Verder kun je ook medicijnen testen om te zien of ze die spelers kunnen uitschakelen en zo de lekkage kunnen voorkomen of repareren. Met het uiteindelijke doel om na een eerste aanval een tweede aanval en het ontstaan van epilepsie te voorkomen. Of in elk geval het aantal aanvallen en de ernst van de epilepsie te verminderen.”