



Nieuwe aanknopingspunten voor nieuwe medicijnen

Epilepsie is een neurologische aandoening waarvan we nog niet alle onderliggende mechanismen kennen. Volgens Erwin van Vliet en Diede Broekaart kunnen bijvoorbeeld ook lekkende bloedvaten in de hersenen een rol spelen. Misschien kan een medicijn dat die vaten herstelt de epilepsie terugdringen of soms zelfs voorkomen dat epilepsie ontstaat. De stand van zaken van een lopend onderzoek.

TEKST: PIETER LOMANS / FOTO'S: WIM VAN EST VAN AMSTERDAM UMC, LOCATIE AMC

“Er zijn misschien wel veertig verschillende medicijnen tegen epilepsie”, zegt Erwin van Vliet, neurobioloog aan Amsterdam UMC, locatie AMC, “en toch krijgen we de aanvallen bij zo’n dertig procent van de patiënten niet onder controle. Dat is al heel lang zo. Het lijkt erop dat we die dertig procent alleen maar kunnen verminderen als we medicijnen ontwikkelen die de epilepsie op nieuwe manieren aanpakken, gebaseerd op heel andere mechanismen in het ziekteproces.”

Lekkage

Zo formuleert Van Vliet het uitgangspunt van zijn zoektocht naar nieuwe epilepsiemedicijnen. Een door het Epilepsiefonds gesubsidieerde zoektocht, die hij onderneemt met Diede Broekaart, neurobioloog in opleiding. In tegenstelling tot veel andere onderzoekers richten Van Vliet en Broekaart zich niet primair op de neuronen, de hersencellen. Zij stellen de bloedvaten in de hersenen centraal, die voeding en zuurstof aanvoeren en afvalstoffen

De onderzoekers richten zich niet primair op de hersencellen, maar op de bloedvaten in de hersenen

afvoeren. In eerder onderzoek had Van Vliet epilepsie al in verband gebracht met lekkende bloedvaten. Gaan bloedvaten lekken, dan dringen allerlei vreemde stoffen de hersenen binnen. Neuronen kunnen door die stoffen overprikkeld raken, waardoor epileptische aanvallen ontstaan. “Dat het idee klopt, hebben we in de praktijk overtuigend kunnen aantonen”, zegt Van Vliet. “Een deel van de patiënten dat niet goed reageert op medicijnen, komt in aanmerking voor een hersenoperatie. Tijdens zo’n operatie wordt de bron van de epilepsie verwijderd. Met toestemming van de patiënt kunnen we dat uitgenomen materiaal onderzoeken. Daaruit blijkt onomstotelijk dat de bloedvaten van deze patiënten inderdaad lekkage vertonen. Die constatering vormt het startpunt voor ons huidige onderzoek. Want nu willen we natuurlijk weten hoe die bloedvaten precies lek raken en wat we daaraan kunnen doen.”

Serieuze kandidaten

Diede Broekaart, die promotieonderzoek verricht op dit onderwerp, kijkt speciaal naar belangrijke eiwitten die zich rondom de bloedvaten ophouden. Het gaat om de zogenoemde matrix metalloproteases (MMP’s). Deze keuze is niet uit de lucht gegrepen, want MMP’s zijn eiwitten die onder andere het bindweefsel tussen cellen afbreken. Dat is een nuttig en normaal proces, omdat er voortdurend veranderingen tussen hersencellen plaatsvinden. Om herinneringen op te slaan moet er bijvoorbeeld iets veranderen in de hersenen. Maar als die MMP’s te hard werken of met te veel zijn, kunnen ze ook schade veroorzaken. Dat maakt ze tot serieuze kandidaten die het lekken van de bloedvaten kunnen veroorzaken. Uit onderzoek met menselijk hersenmateriaal constateerden Broekaart en Van Vliet dat een aantal van die MMP’s inderdaad in meer dan normale hoeveelheden is aangeemaakt. Er is ook een verband met de mate van lekkage van bloedvaten, want hoe meer MMP’s, hoe meer lekkage. Broekaart: “Dit is hersenweefsel van mensen die al epilepsie hebben. Het liefst onderzoeken we ook het hele proces dat eraan voorafgaat, maar dat is bij de mens niet mogelijk. Je weet vooraf meestal niet wie epilepsie gaat krijgen en het is ethisch niet verantwoord om op gezette tijden stukjes hersenweefsel uit te nemen en te onderzoeken. Daarvoor moeten we diermodellen gebruiken.”

Remmers met bijwerkingen

“In de dieren wekken we eenmalig een langdurige aanval

“We willen weten hoe die bloedvaten precies lek raken en wat we daaraan kunnen doen”



op, waarna ze na enige tijd epilepsie ontwikkelen. In de tussentijd nemen de MMP’s behoorlijk toe. Dat gebeurt dus al vóór het ontstaan van de epilepsie en dat is interessant! Het suggereert namelijk dat het één het ander veroorzaakt. Wat vervolgens leidt tot de gedachte dat we in die tussentijd het ontstaansproces van de epilepsie misschien nog kunnen remmen of stopzetten als we de hoeveelheid MMP’s snel op het normale niveau brengen.” In het verleden zijn al weleens zulke MMP-remmers ontwikkeld, die werden voorgeschreven aan patiënten. Van Vliet: “Die remmers waren onder andere voor kankerpatiënten en hadden twee grote nadelen. In

de eerste plaats remden ze vrijwel alle MMP's, waardoor er geen sprake was van een gerichte, specifieke behandeling. Daarnaast gaven die remmers heel snel veel bijwerkingen. Ze leken veelbelovend, maar zijn uiteindelijk niet zo lang aan patiënten toegediend. Die remmers kunnen we dus niet gebruiken."



"Kennelijk dempt de remmer niet alleen de epilepsie, maar wordt ook de achteruitgang van het leervermogen en het geheugen geremd"

Goede resultaten

Gelukkig werken Van Vliet en Broekaart in Europese projecten ook samen met andere onderzoeksinstellingen

en bedrijven. In zo'n Europees project heeft een van de deelnemende bedrijven een nieuwe MMP-remmer ontwikkeld, die wél specifiek werkt en bovendien niet of nauwelijks bijwerkingen lijkt te hebben. Broekaart: "Door die verbeteringen is de remmer uitstekend geschikt voor ons onderzoek en hebben we die getest in twee verschillende diermodellen voor epilepsie. Dienen we de stof toe, dan remmen we niet alleen de activiteit van de MMP's maar zien we dat ook de epilepsie minder wordt. Dieren met de MMP-remmer krijgen minder aanvallen dan de dieren zonder. Dat is precies waar we naar zochten. Het betekent niet dat het middel nu al meteen geschikt is voor patiënten, maar de huidige resultaten tot dusver zijn veelbelovend."

Geheugen

Het onderzoek in dieren bracht nog een ander effect aan het licht. Van Vliet: "Bij slaapkwabepilepsie, de vorm van epilepsie die we onderzoeken, hebben veel patiënten ook last van een achteruitgang van het geheugen. Met speciale taken, zoals de weg zoeken in een doolhof, is ook het geheugen in dieren te testen. Vergelijken we de dieren die de MMP-remmer krijgen met dieren die de remmer niet kregen, dan verbetert het geheugen van de eerste groep en dat van de tweede groep niet. Kennelijk dempt de remmer niet alleen de epilepsie, maar wordt ook de achteruitgang van het leervermogen en het geheugen geremd."

Therapie en preventie

Zelfs preventie – het werd al zijdelings aangestipt – lijkt mogelijk. Kinderen die op jonge leeftijd koortsstuipen hebben gehad, lopen meer kans om op latere leeftijd epilepsie te krijgen. Van Vliet: "Stel dat die MMP's inderdaad bijdragen aan de ontwikkeling van epilepsie en we kunnen het teveel aan die stof terugdringen, dan is het ontstaan van epilepsie misschien te remmen of zelfs te voorkomen." Ondanks al het enthousiasme overheerst een realistische kijk. "Die MMP's hebben van nature een beschermende functie. Wat gebeurt er als je dat systeem langdurig remt, ontstaan er dan vervelende bijeffecten? Heeft de remmer bij mensen hetzelfde effect als bij dieren? Is de remmer ook op lange termijn veilig? Vinden we gaandeweg misschien nog andere stoffen als basis voor nieuwe medicijnen? We zijn nu pas halverwege het vier jaar durende onderzoek, dus er is nog ruimte voor nieuwe en verrassende ontdekkingen."