

Stamcelonderzoek Ype Elgersma

Waarom heeft het ene kind epilepsie, en het andere niet?

De Rotterdamse hoogleraar Ype Elgersma speurt al jaren naar de oorzaak van epilepsie. “In mijn onderzoeken naar het tubereuze sclerose complex (TSC) kwam steeds duidelijker naar voren dat de epileptische aanvallen een voorspellende waarde hebben voor de ernst van deze erfelijke aandoening. Epilepsie is voor mij dus een belangrijke schakel. Ik wil weten hoe het werkt, waar het ontstaat en hoe we het kunnen voorkomen.” Meestal werkt hij met muizen, maar dit jaar start hij een nieuw onderzoek met menselijke stamcellen.

TEKST: NELLY DIJKSTRA / FOTO'S: ANNET DELFGAAUW

Het nieuwe stamcelonderzoek sluit naadloos aan op de dieronderzoeken die hij al jaren doet naar tubereuze sclerose. Om de link te leggen naar dit nieuwe onderzoek, neemt hij ons een paar stappen mee terug in de tijd: “Een paar jaar geleden ontdekten we dat muizen na acht dagen een eerste epileptische aanval krijgen als we het TSC-gen uitschakelen. Ook zagen we waarom: als een van de twee genen voor TSC niet goed meer werkt, ontspoord de communicatieroute waarin eiwitten boodschappen aan elkaar doorgeven, en wordt de hersencel daardoor zeer prikkelbaar. Dat leidde natuurlijk tot nieuwe vragen. Wat verandert er precies per dag in de hersenen van muizen vóór die eerste aanval? En, kun je in die periode een medicijn inzetten dat voorkomt dat epilepsie ontstaat? Met dit onderzoek zijn we bijna klaar.”

Preventieve behandeling

De muizen van Elgersma laten in het recente onderzoek zien dat het beter is om te starten met de behandeling voordat de epilepsie zich manifesteert. Ook een ander, internationaal, onderzoek liet vorige zomer zien dat de vroege behandeling met anti-epileptica een positief

effect had bij kinderen met TSC. “Zij hebben 14 kinderen preventief behandeld en vergeleken met 31 patiënten in de standaardgroep. Van die preventieve groep kregen 7 kinderen geen epilepsie. Dat is de helft, terwijl over het algemeen tachtig tot negentig procent van de kinderen met TSC epilepsie krijgt. Het is natuurlijk een erg kleine onderzoeksgroep, maar de uitkomsten zijn opvallend. Net als de gevolgen voor het IQ. Het gemiddelde IQ was 94 voor de groep die preventief is behandeld met medicijnen, en 46 bij wie op de standaardmanier behandeld werd. Dat loopt dan uiteen van een normaal IQ tot een zwaar verstandelijke beperking.”

Geen snoepjes

“Bij dergelijke uitkomsten is het verleidelijk om te denken: we geven iedereen preventief medicatie. Maar dat kan natuurlijk niet. Anti-epileptica zijn nu eenmaal geen snoepjes. Ze zijn bedoeld om de hersenprocessen te veranderen of onderdrukken. Dat wil je niet bij kinderen die geen epilepsie zullen krijgen. Ook rapamycine, dat we bij de muizen hebben toegepast, kun je niet zomaar slikken. Het medicijn onderdrukt het immuunsysteem en wordt voorgeschreven bij bijvoorbeeld transplantaties. Het zou natuurlijk anders zijn als die medicijnen



“Het vreemde van TSC is dat sommige mensen er nauwelijks last van hebben, terwijl andere een ernstige verstandelijke beperking, gedragsproblemen en epilepsie krijgen”

preventief zouden werken, en dus zouden kunnen voorkomen dat kinderen epilepsie krijgen. Daardoor ontstond de vraag: kunnen we voorspellen welk kind epilepsie gaat krijgen, zodat je weet wie je preventief medicatie kunt geven? Onze hoop is dat de stamcellen dat inzicht kunnen geven.”

Epilepsie in stamcellen

Het stamcellenonderzoek van Elgersma start simpelweg met de vraag: “Kunnen we op basis van de gegroeide hersencellen in petrischaaltjes patiënten met epilepsie onderscheiden van patiënten zonder epilepsie. Kun je dat aan de kenmerken van een cel zien? Of kun je dat helemaal niet aan die hersencel zien? Het is dus echt verkennend onderzoek. Het maken van hersencellen uit stamcellen met het bloed van patiënten is nog een heel nieuw terrein waarin van alles ontdekt moet worden. De onderzoekers op het lab kennen de medische geschiedenis niet van de

patiënten van wie we de cellen onderzoeken. Ik wil dat ze zonder voorkennis naar een petrischaaltje kijken en zien: deze patiënt heeft epilepsie, omdat de cel andere activiteiten laat zien, en deze patiënt niet. Pas dan gaan we de laboratoriumdata naast klinische data leggen.”

TSC-patiënten

Elgersma kiest expliciet voor het onderzoeken van stamcellen van TSC-patiënten. Een voor hem bekend en nog altijd intrigerend terrein. “Het vreemde van deze erfelijke aandoening is dat sommige mensen er nauwelijks last van hebben, terwijl andere een ernstige verstandelijke beperking, gedragsproblemen en epilepsie krijgen. Soms bestaan die verschillen zelfs binnen één familie. Hoe kan dat?” Elgersma wil daarom gezinnen onderzoeken waarbij meerdere gezinsleden dezelfde TSC-mutatie hebben, maar waarbij zij in verschillende mate (of helemaal geen) epilepsie hebben. “Denk aan een ouder en kind of een



“Misschien geven de stamcellen zelfs wel aanwijzingen voor het ontwikkelen van nieuwe anti-epileptica”

eeneiige tweeling. Ook hebben we patiënten met dezelfde mutatie die verschillend op rapamycine reageren. We nemen bloed af, maken stamcellen, vervolgens hersencellen en kunnen dan op zoek gaan naar de verschillen tussen de cellen van mensen met en zonder epilepsie.”

Testen van medicijnen

Met dit onderzoek wil Elgersma vooral onderzoeken of ze aan de hand van de cellen kunnen voorspellen of – en waarom – de ene TSC-patiënt ernstige, onbehandelbare epilepsie krijgt en de ander geen epilepsie ontwikkelt. Maar hij hoopt dat ze deze technieken uiteindelijk ook kunnen gebruiken om medicijnen te testen. “Momenteel is het voor een neuroloog moeilijk te voorspellen welke

anti-epileptica zullen aanslaan. Daarom zijn deze patiënten soms jaren bezig met het vinden van de juiste medicatie; als dat al lukt. En over het algemeen geldt: hoe langer het duurt om de juiste anti-epileptica te vinden, hoe moeilijker het wordt om de epilepsie onder controle te krijgen. Van alle patiënten die aan ons onderzoek meedoen, weten we op welke anti-epileptica ze goed reageren. Dat gaan we vergelijken met ons stamcelwerk. Het zou fantastisch zijn als je in zo’n petrischaaltje kunt bekijken welk middel het meest effectief is, of dat je kunt testen welk kind je preventief kunt behandelen met anti-epileptica. Misschien geven de stamcellen zelfs wel aanwijzingen voor het ontwikkelen van nieuwe anti-epileptica.”

Belofte voor de toekomst

Als de stamcellen van TSC-patiënten kunnen voorspellen wie epilepsie krijgt en welke medicatie het beste werkt, dan is het volgens Elgersma een volgende logische stap om dit voor meerdere vormen van epilepsie te onderzoeken. “Als je weet waarnaar je zoekt, kun je dat als uitgangspunt nemen en vergelijken met nieuwe cellen. Daarom starten we klein, dicht bij huis, met de TSC-patiënten die we goed kennen. Die eenzelfde mutatie hebben, maar duidelijk andere uitingsvormen. Ik ben heel benieuwd wat de cellen laten zien!”

Nijmeegse kennis over mini-breintjes

Het ENCORE expertisecentrum van het Erasmus MC is niet het enige team dat onderzoek doet met hersencellen. In 2017 gaf het Epilepsiefonds subsidie aan een onderzoeksteam van epilepsiecentrum Kempenhaeghe en het Radboudmc, waarbij mini-breintjes de beste medicijnkeuze moeten voorspellen bij kinderen met het Dravetsyndroom. Het team van Elgersma heeft regelmatig contact met de Nijmeegse neurobioloog Nael Nadif Kasri. Zijn team is voorloper op het gebied van het meten van elektrische activiteit in gekweekte hersencellen en deelt die kennis met andere onderzoeksinstituten.