



Onderzoek naar anti-epileptica

Vette verpakkingen met een postcode

Als medicijnen tegen epileptische aanvallen de hersenen beter en gelijkmatiger bereiken, werken ze effectiever en met minder bijwerkingen. Bobby Koeleman en Sakshi Singh, genetica-onderzoekers in het UMC Utrecht, denken dat zoiets misschien lukt door op een slimme manier vetbolletjes te gebruiken. Daarom gaan ze anti-epileptica verpakken in vetbolletjes, die ze voorzien van een postcode voor de hersenen.

TEKST: PIETER LOMANS / FOTO'S: UMC UTRECHT

Medicijnen tegen epileptische aanvallen moeten de hersenen in om hun werk goed te kunnen doen. Dat is logisch, maar niet zo eenvoudig. Hersenen hebben namelijk een extra beschermingslaag, de bloedhersenbarrière, die

schadelijke stoffen in het bloed zo veel mogelijk buiten de deur houdt. Niet alleen giftige stoffen, maar ook anti-epileptica. Daarom wordt met een hoge(re) dosis gewerkt, om zo toch genoeg medicijnen de hersenen in te krijgen.

Eigenlijk zijn de medicijnen vaak actiever in de rest van het lichaam dan in de hersenen, waardoor ook bijwerkingen ontstaan.

Minder medicijnen nodig

“Daar komt nog bij”, zegt Sakshi Singh, “dat epilepsie-medicijnen via mond, maag en darmen direct door de nieren weer worden afgevoerd, of naar de lever gaan. De lever filtert ook meteen een enorm deel van de medicatie weg. Na inname van een medicijn krijg je even een piekbelasting, waarna de concentratie in het bloed snel weer daalt en de werking afneemt. Met steun van het Epilepsiefonds gaan we nu onderzoeken of we die breinhersenbarrière makkelijker kunnen passeren én de piekbelasting in het bloed kunnen verminderen. Dat zou tot lager medicijngebruik en minder bijwerkingen kunnen leiden.”

Paard van Troje

In het onderzoek van Singh en Koeleman spelen liposomen, kleine vetbolletjes, een essentiële rol. Liposomen komen van nature voor in ons lichaam. Cellen gebruiken de bolletjes om er boodschappermoleculen in te stoppen en zo met andere cellen te communiceren. Eigenlijk zijn het kleine paarden van Troje, die tamelijk onopvallend met de bloedstroom meereizen op weg naar de hersenen. Maar hoe weten die liposomen waar ze precies naartoe moeten? Koeleman: “Eigenlijk zetten we er gewoon een adres op, net zoals bij een postpakket. In ons geval ‘beplakken’ we de vetbolletjes met het specifieke molecuul glutathion. De bloedhersenbarrière houdt veel stoffen buiten, maar hengelt bepaalde stoffen ook actief naar binnen. Een van die stoffen is glutathion. Het is een wachtwoord voor toegang tot de hersenen en neemt het liposoom met het medicijn zo mooi mee naar binnen.”

Betere bezorging met postcode

De onderzoekers werken samen met het Leidse bedrijf 2-BBB, dat al enkele andere toepassingen voor liposomen ontwikkelt, zoals voor multiple sclerose (MS) en hersentumoren. Koeleman: “Het zwaartepunt van ons onderzoek ligt de komende jaren bij de liposomen: kunnen we medicijnen gemakkelijk in die vetbolletjes krijgen en blijven ze mooi rond? Blijven ze heel als ze in de bloedbaan komen? En heel belangrijk natuurlijk: gaan ze met die glutathion-‘postcode’ ook veel beter door de bloedhersenbarrière heen? Daarnaast moet je ook voortdurend oog hebben voor mogelijke verrassingen en onverwachte

bijverschijnselen. In theorie werkt het, maar het is de praktijk die moet uitwijzen of het inderdaad ook zo is.”

Dravetsyndroom

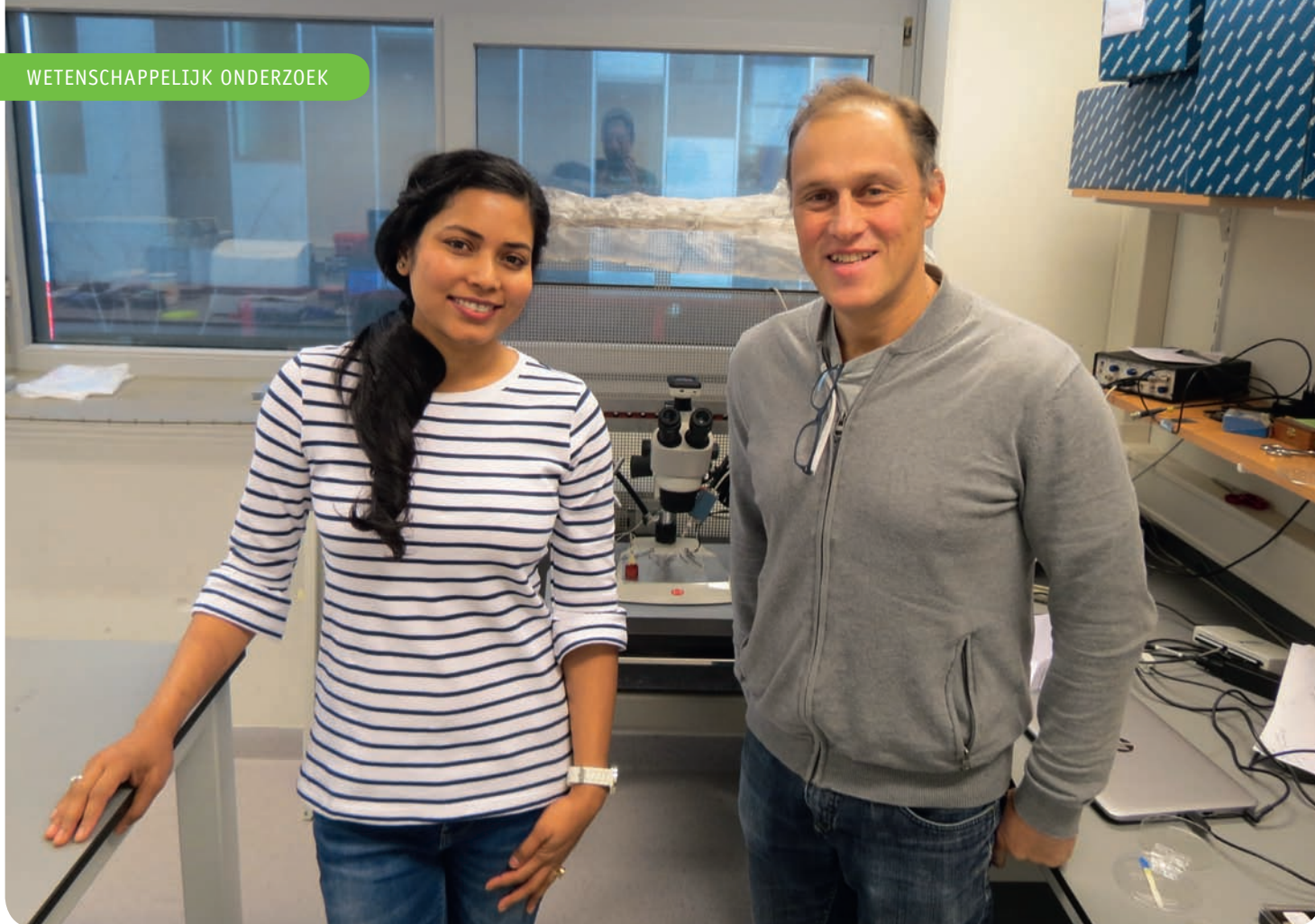
Eerder onderzoek biedt in elk geval al de nodige ondersteuning voor hun ideeën. Fenfluramine is een stof die de werking van serotonine, een signaalstofje in de hersenen, onderdrukt. Een farmaceut introduceerde het in de Verenigde Staten als middel tegen obesitas, omdat het de eetlust onderdrukt. In 1997 werd het van de markt gehaald omdat enkele mensen hartproblemen kregen. Ondertussen was duidelijk geworden dat het middel heel goed kon werken bij kinderen met het Dravetsyndroom, dat veroorzaakt wordt door mutaties in het *SCN1A*-gen.

“Verpak je dit medicijn in liposomen, dan kun je misschien toe met lagere doseringen en heb je minder kans op problemen”

Deze kinderen hebben op jonge leeftijd ernstige epileptische aanvallen. Bij gebruik van fenfluramine heeft een aanzienlijk deel van de patiënten geen aanvallen meer, zo blijkt uit onderzoek in België. “Tot dusver zijn er geen aanwijzingen dat er bij die kinderen hartproblemen ontstaan”, zegt Koeleman, “maar daar wil je ook liever niet op wachten. Als we het middel in die vetbolletjes kunnen verpakken, wordt de blootstelling aan het hart alleen maar minder. Dan kan het misschien sneller naar de markt als reguliere behandeling voor Dravetsyndroom.”

Hulp van zebrevissen

Ook bij een andere ernstige vorm van kinderepilepsie - epileptische encefalopathie door een mutatie in het gen *SCN8A* - zien ze kansen. Singh: “Door die mutatie stroomt er te veel natrium in de cel, waardoor epilepsie ontstaat. We hebben laten zien dat de toestand van deze kinderen kan verbeteren als ze hoge doseringen natriumkanal-blokkers krijgen. Maar dit medicijn verkleint op termijn de kleine hersenen. Verpak je dit medicijn in liposomen, dan kun je misschien toe met lagere doseringen en heb je minder kans op problemen met de kleine hersenen.” Veel



“Met steun van het Epilepsiefonds gaan we nu onderzoeken of we die breinhersenbarrière makkelijker kunnen passeren én de piekbelasting in het bloed kunnen verminderen”

van het onderzoek zal plaatsvinden in de zebravis, te beginnen met de verpakking van fenfluramine. Daarvoor brachten de onderzoekers een Dravet-mutatie (in het *SCN1A*-gen) aan in de zebravis. Visjes met die mutatie zijn iets donkerder. Hun epilepsie is vast te stellen aan de schokkende beweging in de kleine zwembadjes waarin de bijna volwassen vissen worden onderzocht. Dat gebeurt met automatische videoregistratie waarmee het gedrag van bijna honderd visjes tegelijkertijd kan worden gevolgd en geanalyseerd. Koeleman: “Voegen we het medicijn toe aan het water waarin ze leven, dan wordt dat via de kieuwen opgenomen. Het effect kunnen we dan automatisch volgen: blijven de schokjes bestaan, worden ze minder of verdwijnen ze misschien helemaal? Omdat de zebravis vrijwel doorzichtig is, kunnen we ook het effect op het hart en de bloedstroom meten. En het eventuele verschil tussen het medicijn en het in liposomen verpakte medicijn.”

Genen bijsturen

Leidt dit onderzoek tot goede resultaten, dan heeft Koeleman alweer een andere toepassing voor ogen. “Je kunt die liposomen ook gebruiken voor toepassingen met de Crispr-Cas9 technologie. Dit is een technologie waarmee je heel gericht, goedkoop en effectief in genetisch materiaal kunt knippen. Mogelijk kunnen we hiermee mutaties corrigeren die leiden tot epilepsie. Niet door in de genen zelf te knippen, zoals de Chinese onderzoeker He Jiankui onlangs heeft gedaan, maar door de werking van die genen op een slimme manier bij te sturen. Daarmee pak je de oorzaak van de epilepsie aan, zonder het menselijk genoom te wijzigen. Maar laten we eerst de resultaten van dit innovatieve liposomenonderzoek afwachten, dat we dankzij de steun van het Epilepsiefonds nu echt kunnen gaan uitvoeren. Als dat slaagt, weten we dus al welke weg we daarna willen inslaan.”