



Minibreintjes gaan de beste medicijnkeuze voorspellen

TEKST: PIETER LOMANS / FOTO'S: ANNET DELFGAAUW

Bij jonge kinderen met een hersenziekte en epilepsie is de juiste medicatie van groot belang. Nu duurt het vaak een jaar of langer voordat het juiste middel is gevonden. Met minibreintjes, gekweekt uit het bloed van de patiënt zelf, willen twee neurologen direct het juiste medicijn kunnen vaststellen.

Neuroloog Jurgen Schelhaas en kinderneuroloog Judith Verhoeven van Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe/Maastricht UMC+ hebben een heel innovatief en verrassend onderzoeksproject bedacht. Verrassend, omdat het twee zeer uiteenlopende benaderingen combineert. Het staat ontzettend dicht bij de patiënt, omdat ze een betere behandeling van jonge

kinderen met het Dravetsyndroom op het oog hebben. Tegelijkertijd gebruiken ze daarvoor onderzoek in het laboratorium dat veel weg heeft van science fiction. Ze gaan namelijk witte bloedcellen van patiënten veranderen in hersencellen. Met dat 'minibrein' willen ze testen welke medicijnen het meest geschikt zijn voor de patiënt van wie de cellen afkomstig zijn.

Optimale medicijn zoeken

De noodzaak van het onderzoek hebben Verhoeven en Schelhaas snel uitgelegd. “Met enige regelmaat zien we hier ouders met hun nog jonge kinderen die ogenschijnlijk gezond zijn geboren, maar ergens halverwege het eerste levensjaar ineens epileptische aanvallen krijgen die snel in aantal en ernst toenemen”, zegt Verhoeven. “In het tweede levensjaar volgt ook nog een duidelijke neerwaartse knik in de ontwikkeling van het kind. Dat komt omdat de epileptische aanvallen de kwetsbare hersenen alleen maar verder onder druk zetten.” Het ligt voor de hand dat beide neurologen zo snel mogelijk het meest effectieve medicijn tegen de aanvallen willen geven om dat negatieve effect een halt toe te roepen. Daar wringt de schoen. Verhoeven: “Veel patiëntjes reageren gewoonweg niet of maar tijdelijk op de medicatie, en vaak ontstaan er te veel bijwerkingen. Voor deze aandoening bestaat geen standaardmedicatie en we moeten voor elke individuele patiënt steeds opnieuw de meest optimale medicijnen zoeken. Dat is een speurtocht die al gauw een jaar of langer duurt. Juist in een heel kritische periode in de ontwikkeling van het kind. Dat moest sneller, vonden we.”

Verandering in erfelijk materiaal

Beide neurologen werken in het Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe samen met Maastricht UMC+. Voor de diagnose van patiënten met Dravetsyndroom, en in het algemeen voor kinderen met een hersenziekte en epilepsie (epileptische encefalopathie), is ook genetisch onderzoek van belang. Dravet ontstaat door een verandering in het erfelijke materiaal van een natriumkanal. Dat kanaal is belangrijk voor de communicatie tussen hersencellen.

“We toetsen onze theorie met resultaten uit het verleden”

In Maastricht worden die mutaties opgespoord in de bloedcellen van patiënten. Schelhaas: “Toch vertelt zo’n genetische mutatie ook niet alles. Mutaties in zo’n gen kunnen ook veel milder uitvallen. Dan spreken we niet van Dravet, maar van het GEFS+ syndroom - gegeneraliseerde epilepsie met koortsaanvallen. Een arts moet dus zowel naar de genetische gegevens als de ziekteverschijnselen van de patiënt kijken om een goede diagnose te kunnen

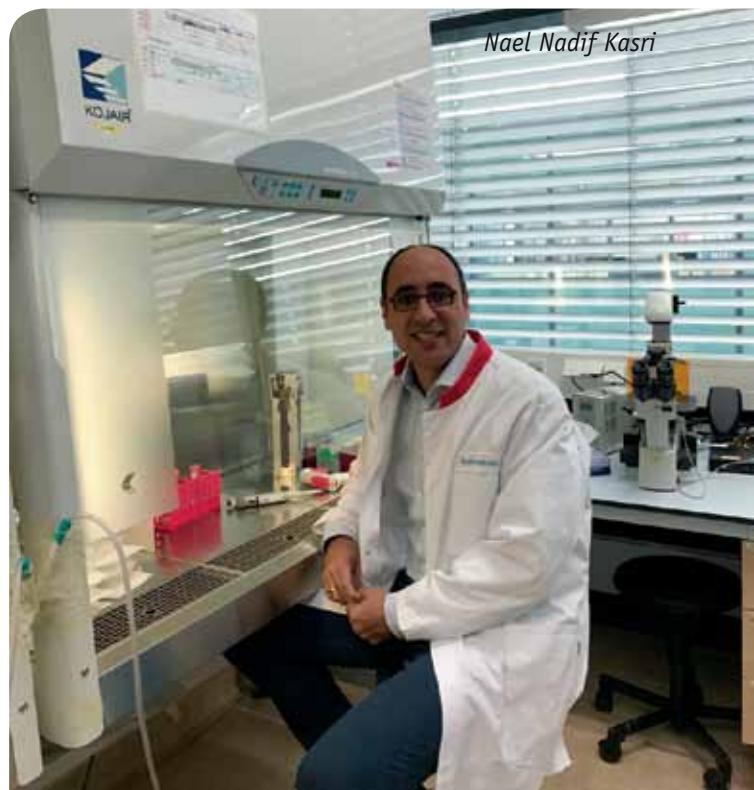


Jurgen Schelhaas

stellen. Toch ben je er dan nog steeds niet, want op basis van deze gegevens is niet te bepalen welke medicijnen het beste zijn voor een patiënt.”

Minibreintjes

Om toch snel het beste medicijn te kunnen kiezen, komt de samenwerking met de afdeling Genetica van het Radboudumc om de hoek kijken. Het Nijmeegse team van neurobioloog Nael Nadif Kasri kan in het laboratorium bijvoorbeeld bloedcellen of huidcellen veranderen in stamcellen. Het is een revolutionaire techniek waar de Japanner Yamanaka in 2012 de Nobelprijs voor ontving.



Nael Nadif Kasri

"Wij geven ons onderzoek vooral vorm vanuit het gezichtspunt van de patiënt"

Van die stamcellen zijn vervolgens weer alle denkbare lichaamscellen te maken, zoals niercellen, hartcellen en darmcellen. Maar ook hersencellen. En dat is precies wat ze in dit geval doen. Zo veranderen de bloedcellen van patiënten in hersencellen van de patiënt. Waarom is dat zo belangrijk? Omdat het erfelijk materiaal van die hersencellen precies hetzelfde is als dat van de patiënt. Inclusief



Judith Verhoeven

de foutjes in het natriumkanal. Die hersencellen vormen samen een neuronaal netwerkje. De activiteit van dat minibreintje is daarom goed vergelijkbaar met wat de hersencellen van de patiënt doen. Ze gedragen zich vergelijkbaar. In dat netwerk zien de onderzoekers epileptische activiteit. Verhoeven: "Uit bloedcellen van de individuele patiënten kunnen we minibreintjes kweken en kijken wat er gebeurt als we daar een medicijn of combinaties van medicijnen aan toevoegen. Het medicijn dat het beste in de minibreintjes werkt, zal dat zeer waarschijnlijk ook doen in de patiënt van wie het materiaal afkomstig is."

De theorie testen

Dat is althans de goed onderbouwde theorie. Maar elke theorie moet eerst worden bewezen voordat die als

behandeling kan worden geïntroduceerd. Dat bewijs proberen te leveren, is precies wat Verhoeven en Schelhaas de komende drie jaar in het door het Epilepsiefonds gefinancierde project gaan doen. Schelhaas: "Er is een grote groep patiënten met het Dravetsyndroom van wie we al heel veel gegevens hebben over aanvallen, medicijngebruik, cognitieve ontwikkeling, inclusief buisjes bloed. We weten welke mutatie ze hebben, welke medicijnen ze hebben geprobeerd, hoe lang, en welk medicijn uiteindelijk het beste werkte. Aan die patiënten vragen we of ze willen meewerken aan het onderzoek. De patiëntresultaten hebben we dan eigenlijk al. Dus kunnen we ook nagaan

"Het medicijn dat het beste in de minibreintjes werkt, zal dat zeer waarschijnlijk ook doen in de patiënt"

of datgene wat we nu in de minibreintjes vinden, klopt met wat we bij de patiënt hebben gezien. Zo toetsen we onze theorie met de resultaten uit het verleden." Inmiddels zijn er al minibreintjes gekweekt uit bloedcellen van een patiënt met het Dravetsyndroom. "Die laten inderdaad activiteit zien die met epilepsie is te vergelijken."

Levenskwaliteit

Het onderzoek van Schelhaas en Verhoeven is bijzonder innovatief en technologisch verfijnd. Daarvoor hadden ze misschien ook bij een andere subsidieverstrekker een aanvraag voor kunnen indienen. "We hebben bewust voor het Epilepsiefonds gekozen, omdat wij ons onderzoek vooral vormgeven vanuit het gezichtspunt van de patiënt", zegt Verhoeven. "Hoe kunnen we ze helpen, waar hebben ze snel baat bij. Die invalshoek sluit het beste aan bij de uitgangspunten van het Epilepsiefonds, ook als we voor dit onderzoek een beroep moeten doen op bijzonder complexe wetenschap om de kwaliteit van leven voor elke patiënt te verbeteren."