

Vernieuwend onderzoek naar epilepsie

Kleine regisseurs met een grote invloed

TEKST: PIETER LOMANS / FOTO: SANDER STOEPKER

Samen met zijn directe collega's Elly Hol en Pierre de Graan, onderzoekt Jeroen Pasterkamp op een originele manier temporaalkwabepilepsie. In hun nieuwe onderzoek laten ze de zenuwcellen, die de communicatie in de hersenen verzorgen, vrijwel links liggen. In plaats daarvan bestuderen ze gliacellen.

"Lange tijd werden gliacellen gezien als louter steuncellen die het hersenweefsel bij elkaar houden", zegt Pasterkamp in zijn werkkamer in het UMC Utrecht. "De laatste jaren hebben we ontdekt dat ze veel meer doen. Ze ruimen dode zenuwcellen op, ze verwerken stofjes die vrijkomen wanneer zenuwcellen met elkaar communiceren en ze trekken afweercellen aan. Dat zijn activiteiten die ook een rol spelen bij epilepsie. Daarom willen we met subsidie van het Epilepsiefonds de rol van gliacellen bij epilepsie verder in kaart gaan brengen." Het onderzoek van Pasterkamp is extra fascinerend, omdat hij tegelijkertijd nog een ander nieuw veld van onderzoek aanboort. In die gliacellen kijkt hij namelijk naar micro-RNA's, kleine stukjes RNA

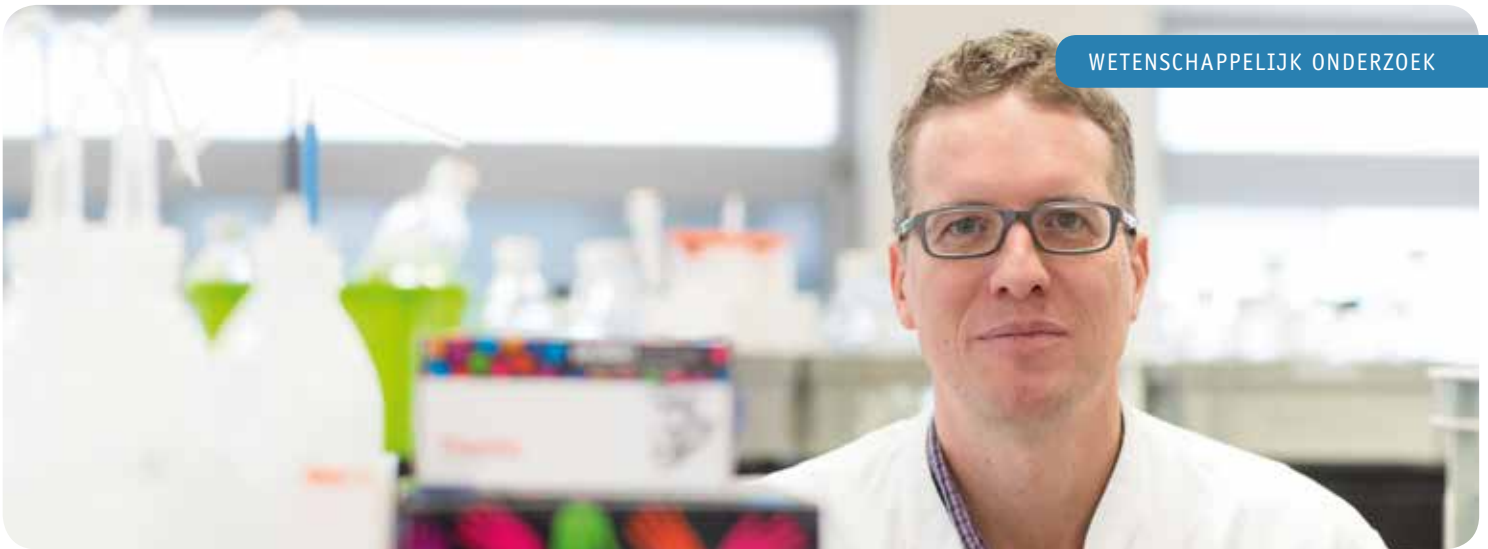
(zie kader). Het is nog niet zo lang bekend dat deze kleine stukjes RNA een belangrijke rol spelen bij de aansturing en het gedrag van de cel. Deze microRNA's beïnvloeden zich als een soort regisseur met het uiteindelijke gedrag van de cel. Vandaar dat Pasterkamp wil weten welke microRNA's - van de ruim tweeduizend die we nu kennen - nou eigenlijk betrokken zijn bij het ontstaan van epilepsie.

Twee vormen van epilepsie

"Om daar meer zicht op te krijgen, onderzoeken we twee verschillende vormen van temporaalkwabepilepsie", zegt Pasterkamp. "Bij de ene vorm sterven hersencellen af en ontstaat littekenweefsel, bij de andere vorm gebeurt dit nauwelijks. Maar bij beide vormen maken zenuwcellen steeds nieuwe verbindingen met elkaar. Hierdoor ontstaat 'kortsluiting', signalen in de hersencellen gaan rondzingen en er ontstaat epilepsie. Deze twee epilepsievormen berusten op verschillend gedrag van de gliacellen, dus moet er ook verschil zijn in de activiteit van hun microRNA's. Feitelijk zoeken we in de gliacellen van beide vormen van epilepsie naar de bijbehorende microRNA-verzamelingen.

RNA en MicroRNA

MicroRNA's zijn kleine stukjes RNA. Maar wat zijn RNA's? Pasterkamp: "In elke cel zit DNA, het erfelijk materiaal dat de informatie bevat waaruit we ontstaan. Van dat DNA worden RNA-kopieën gemaakt. Dat RNA is dan weer de basis voor een eiwit. Deze eiwitten vormen de basis en bouwstenen voor bloedvaten, hart, lever, botten, hersenen, enzovoort. Kort door de bocht: eiwitten maken de mens." Recent werd duidelijk dat dit DNA-RNA-eiwit-programma veel ingewikkelder in elkaar zit. Er is nog een andere 'bestuurslaag' actief, die tussen het RNA en de eiwitten inzit. "Dat zijn microRNA's. Het zijn heel kleine stukjes RNA die geen eiwitten maken, maar als regisseurs de veel grotere RNA-kopieën heel nauwkeurig bijsturen."



En daarnaast vergelijken we die twee verzamelingen met het microRNA in gezonde gliacellen.”

Patiëntenzorg

Zo kunnen Pasterkamp en zijn collega's precies die microRNA's selecteren die afwijken. En die afwijkende microRNA's spelen vrijwel zeker een rol in het gedrag van die gliacellen. Maar hoe weet je dat zeker? “Interessante microRNA's onderzoeken we vervolgens door ze in gekweekte cellen te stoppen en te kijken wat er dan precies gebeurt. Stimuleert zo'n microRNA de littekenvorming of juist niet? Regelt een van die microRNA's de teruggroei van zenuwuitlopers naar de eigen cel waardoor er kortsluiting ontstaat? Dat soort zaken kunnen we in zo'n celweek heel mooi vaststellen. Op die manier selecteren we microRNA's die werkelijk een rol spelen in het aanzwengelen van de epilepsie. En misschien vinden we microRNA's die de epilepsie kunnen dempen of belemmeren. Want ook al lijkt dit onderzoek misschien ver af te staan van de directe patiëntenzorg, het is er uiteindelijk wel degelijk op gericht.”

Medicijn

De regisserende rol van de microRNA's staat centraal in het epilepsieonderzoek van Pasterkamp. Wat is de rol van die microRNA's bij het ontstaan van epilepsie en welke microRNA's spelen een hoofdrol? “Ook vanuit therapeutisch oogpunt is deze invalshoek erg interessant”, zegt Pasterkamp. “De meeste medicijnen die we nu gebruiken – ook bij epilepsie – bestaan namelijk uit chemische stoffen met een selectieve en dus beperkte werking. MicroRNA's hebben een veel breder effect. Als regisseurs in de cel kunnen ze vaak in één klap meerdere processen bijsturen. Het zijn centrale schakelaars met een grote en brede invloed, waardoor microRNA's ook als medicijn bijzonder interessant kunnen zijn. We hopen dat we enkele schakelaars vinden

waarmee we epilepsie, of het ontstaan ervan, effectief kunnen beïnvloeden. Of dit gaat lukken is natuurlijk de vraag, maar het zou prachtig zijn als dit onderzoek laat zien dat het mogelijk is!”

Ook subsidie van NWO

Jeroen Pasterkamp ontving onlangs van de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO) een VICI-subsidie van anderhalf miljoen euro. Het is een van de meest grote en prestigieuze subsidies die in Nederland worden toegekend. Pasterkamp gebruikt de subsidie voor onderzoek naar de manier waarop zenuwvezels hun weg zoeken in de hersenen. Al voor de geboorte, maar ook daarna maken de uitlopers van hersencellen voortdurend nieuwe contacten. Pasterkamp probeert de moleculaire signalen in beeld te brengen die dit normale proces van hersenontwikkeling regelen.

Het door het Epilepsiefonds gesubsidieerde project dat op deze pagina's is beschreven, staat los van de VICI-subsidie. Wel spelen de moleculaire signalen die Pasterkamp met de VICI-subsidie in beeld wil brengen ook een rol bij neurologische aandoeningen, zoals epilepsie. Pasterkamp: “Met subsidie van het Epilepsiefonds gaan we specifiek op zoek naar de rol van microRNA's in gliacellen. Gliacellen sturen en ondersteunen op een eigen wijze het proces van epilepsievorming. Hoe ze dat doen is nog volstrekt onduidelijk. We krijgen met deze subsidie de kans om op deze unieke vraag een antwoord te geven. Innovatief onderzoek, dat een opmaat kan zijn voor heel nieuwe therapieën voor epilepsie.”