

# Gaan muizen onthullen hoe epilepsie ontstaat?

TEKST: PIETER LOMANS / FOTO'S: ANNET DELFGAAUW

**Hoe epilepsie ontstaat, is nooit gedetailleerd in kaart gebracht. Eenvoudigweg omdat een model om dat te bestuderen ontbrak. Met nieuwe moleculaire technieken is het Ype Elgersma nu eindelijk gelukt. Als hij het TSC-gen in gezonde muizen uitschakelt, krijgen ze na negen dagen hun eerste epileptische aanval.**

Op een van de hoogste etages in de hoge, witte Erasmustoren in Rotterdam is Ype Elgersma bezig met zijn onderzoek naar het tubereuze sclerose complex (TSC), een erfelijke aandoening met sterk uiteenlopende symptomen. Sommige mensen met TSC hebben er nauwelijks last van, maar andere kampen met een ernstige verstandelijke beperking,

vertonen gedragsproblemen en ontwikkelen gezwellen (tubers) in nieren, longen en hersenen. Dit vaak ook nog in combinatie met epileptische aanvallen.

## Muis loopt voorop

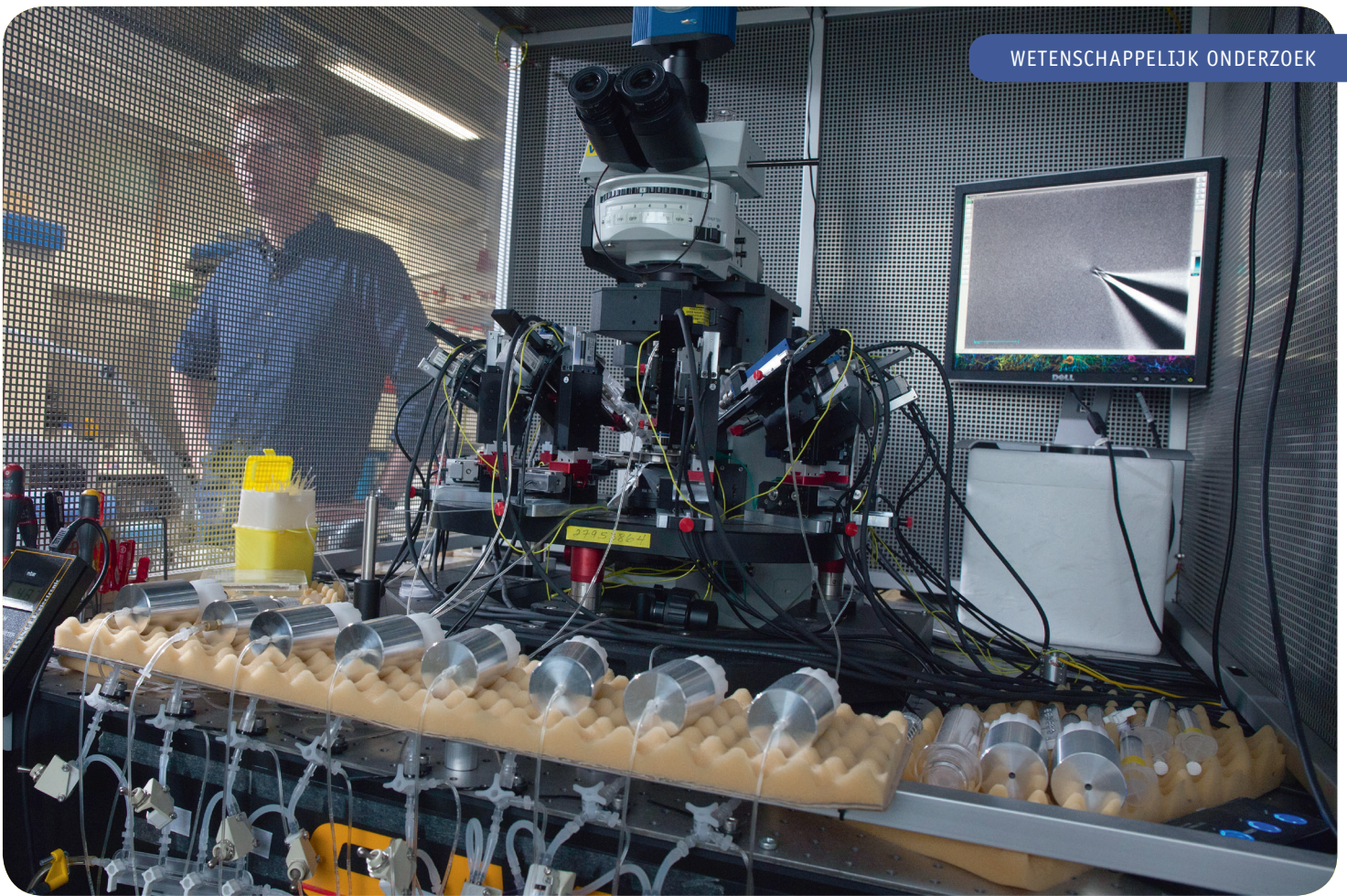
Elgersma ziet als hoogleraar moleculaire neurobiologie geen patiënten. Hij bestudeert menselijke ziekten zoals TSC vooral in de muis. Wat hij vindt in zijn muizen, bekijkt hij altijd in het licht van mogelijke consequenties voor de mens. "Jaren geleden zagen we bij muizen met TSC dat hun epilepsie verdween als sneeuw voor de zon als ze het medicijn rapamycine kregen. Met kinderartsen in het Erasmus MC hebben we daarna zorgvuldig onderzocht of het medicijn ook bij de mens kan worden gebruikt. Dat is een centrale invalshoek van mijn onderzoeksgroep: in muizen proberen te ontdekken hoe een ziekte in elkaar zit en die kennis gebruiken om mensen beter te maken. Of zelfs proberen te voorkomen dat ze ziek worden."



## Ype Elgersma, hoogleraar moleculaire neurobiologie aan het Erasmus MC:

"Ik hoop dat lezers van het Epilepsie Magazine zich realiseren dat zij met hun giften dit soort baanbrekend epilepsieonderzoek mogelijk maken. Veel mensen denken dat het niet nodig is, dat het allemaal toch wel gebeurt. Dat is niet waar. Wij kunnen dit onderzoek niet doen zonder de steun van het Epilepsiefonds. Mensen kunnen met hun gift het verschil maken. Het rapamycine-onderzoek bij kinderen dat direct voortkomt uit onze observatie bij muizen en waar dit jaar de resultaten van bekend worden? Dat is te danken aan dergelijke giften!"





*“Wij proberen in muizen te ontdekken hoe een ziekte in elkaar zit en gebruiken die kennis om mensen beter te maken”*

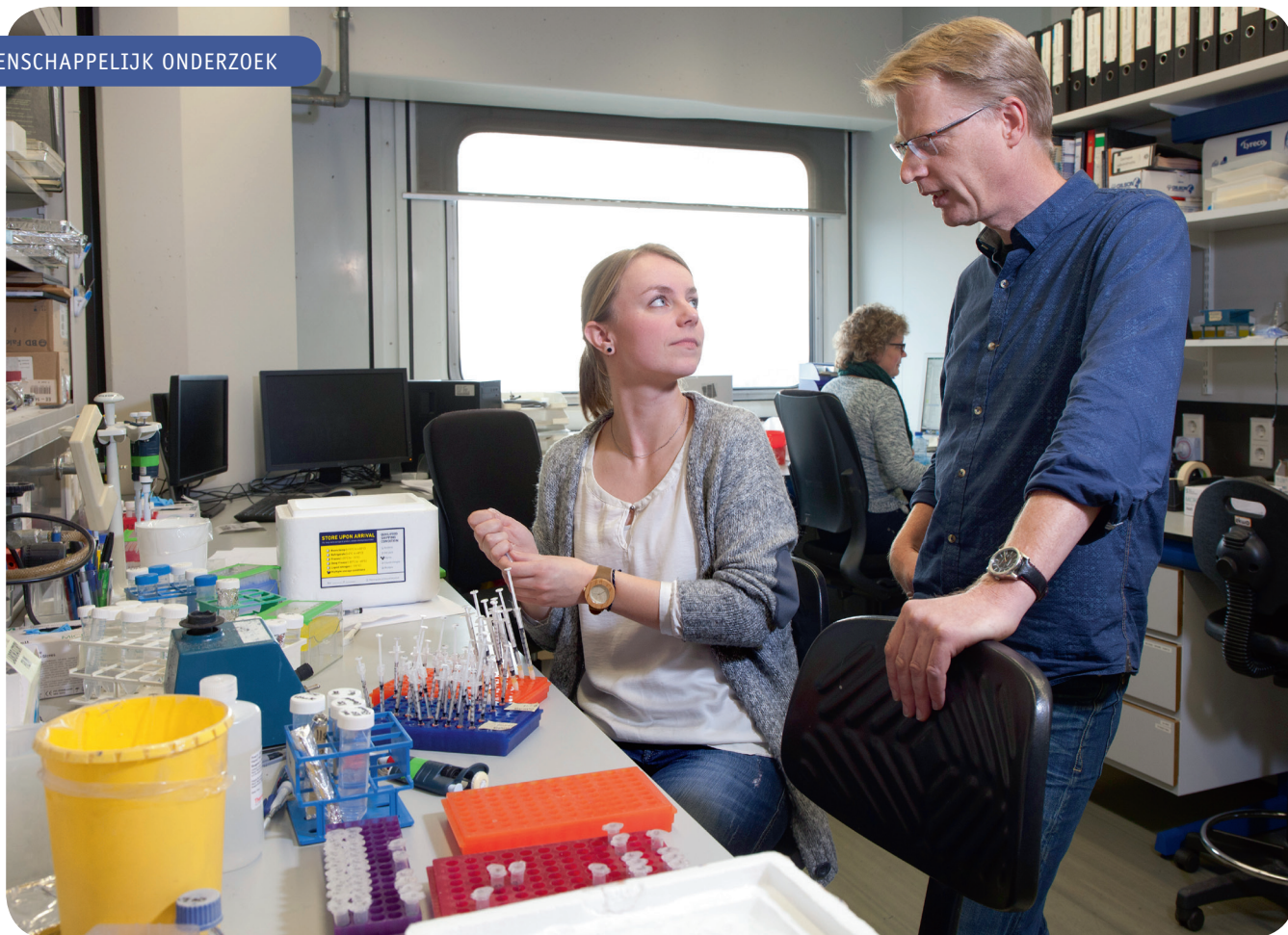
### Motor achter de epilepsie

In het onderzoek naar tubereuze sclerose zijn de afgelopen jaren enkele nieuwe ontdekkingen gedaan. “Tot voor kort dachten we dat tubers in het hoofd de epileptische aanvallen veroorzaakten. Afhankelijk van de plaats en grootte kunnen die tubers inderdaad een rol spelen, maar we hebben aangetoond dat de werkelijke oorzaak meestal ergens anders ligt, namelijk in de communicatie die plaatsvindt in hersencellen als een van de twee genen voor TSC niet goed meer werkt.” Net als in alle andere cellen van het lichaam, doen eiwitten ook in hersencellen het eigenlijke werk. Voor elke taak heb je een heleboel eiwitten die aan elkaar boodschappen doorgeven. Zo ontstaat een communicatiepad waarbij elk eiwit zijn boodschap doorgeeft aan het volgende eiwit. Als een van die eiwitten echter niet goed meer werkt, ontspoord die communicatie. “Werkt TSC bijvoorbeeld niet goed, dan zien we dat mTOR - een eiwit enkele stapjes verderop -

ineens veel harder gaat werken. Dit is voldoende voor het ontstaan van epilepsie in muizen. Niet de tubers, maar mTOR is de motor achter de epilepsie.”

### Gen verwijderen

De afgelopen jaren creëerde Elgersma met enkele nieuwe moleculaire technieken een uniek muizenmodel dat waarschijnlijk voor het eerst een zeer gedetailleerd inzicht in het ontstaan van epilepsie mogelijk maakt. “Bij de andere modellen krijgt maar een deel van de muizen epilepsie en weet je ook niet wanneer ze het precies krijgen. In ons nieuwe model kunnen we daar de klok bijna op gelijk zetten.” Hoewel er nogal wat biotechnologie voor nodig is, klinkt het principe bijna kinderlijk eenvoudig. “Het gaat om gezonde muizen die gewoon opgroeien. Op een bepaald moment geven we ze een stofje waardoor het TSC-gen uit de hersencellen van de muizen wordt verwijderd. Daardoor wordt dat mTOR heel



Hoogleraar moleculaire neurobiologie Ype Elgersma overlegt met onderzoekster in opleiding Linda Koene

actief. Dan ontstaat na gemiddeld negen dagen de eerste epileptische aanval bij alle muizen. In de hersencellen van al die muizen speelt zich kennelijk steeds hetzelfde proces af. Een proces dat na negen dagen tot een epileptisch insult leidt.”

*“Zo krijgen we voor het eerst inzicht in de manier waarop de communicatie tussen al die eiwitten in de hersencellen verandert”*

#### Eerste aanval

Met steun van het Epilepsiefonds gaat Elgersma dat proces zo nauwkeurig mogelijk in kaart brengen. “We gaan elke dag alle veranderingen in het totale communicatieproces registreren”, zegt Elgersma. “Dat levert een enorme hoeveelheid gegevens op, want we

kijken welke eiwitten harder of zachter gaan ‘praten’, welke nieuwe eiwitten zich met de discussie gaan bemoeien en welke eiwitten de mond wordt gesnoerd. Elke dag opnieuw. Zo krijgen we voor het eerst inzicht in de manier waarop de communicatie tussen al die eiwitten in de hersencellen verandert van een normaal in een ziekmakend proces.”

#### Epilepsie aanpakken

Waarom is het af luisteren en analyseren van dit proces zo belangrijk? “Omdat we zo de echte spelers die de ziekte veroorzaken, kunnen opsporen. Want eigenlijk hebben we daar nog steeds geen duidelijk beeld van. mTOR is wel een bekend en belangrijk eiwit, maar vooral in het kankeronderzoek. Daar kan het de celdeling bevorderen. In de hersenen speelt mTOR echter een heel andere rol. Het eiwit is daar betrokken bij plasticiteit: bij het vermogen om te leren en te onthouden.” Welke eiwitten denkt Elgersma met dit onderzoek te vinden? “Geen idee”, zegt hij, “want het is nog echt een grijs en onontgonnen gebied. Maar als we belangrijke spelers zullen vinden, dan ligt de weg misschien open om epilepsie al aan te pakken voordat het is ontstaan.”