

Onderzoek naar het proces van epileptogenese bij TSC en nieuwe anti-epileptica voor TSC door gebruik te maken van muismodellen

Prof. Dr. Ype Elgersma, bijzonder hoogleraar Moleculaire Neurobiologie, wetenschappelijk directeur Expertisecentrum ENCORE, Erasmus MC, Rotterdam

ENCORE is een overkoepelend expertisecentrum voor erfelijke zeldzame aandoeningen die een effect hebben op de neurocognitieve aspecten. Doel is de patiënt de best mogelijke klinische zorg te geven. ENCORE heeft een hele sterke link met fundamenteel onderzoek. Zo kunnen wellicht nieuwe medicijnen ontdekt worden en in versneld tempo bij de patiënt komen. Tevens kunnen nieuwe medicijnen eerst goed op muismodellen getest worden voordat ze richting kliniek gaan. Omgekeerd gaat er ook veel informatie van de kliniek naar het lab, bijvoorbeeld over de werkzaamheid van anti-epileptica. 50% van de kinderen met TSC heeft een vorm van autisme. Dat is dus een duidelijk verband tussen een gen afwijking en autisme. Daarbij komt ook een verstandelijke handicap vaak voor. De vraag daarbij is of het autisme veroorzaakt wordt door de pathologie (de tubers in het brein) of misschien door de epilepsie. Om deze vraag te beantwoorden is de volgende studie van start gegaan. Allereerst is het brein onderzocht van muizen met TSC. Daarin bleken geen tubers of andere afwijkingen te vinden te zijn. Wel hadden de betreffende muizen problemen met leren en geheugen. Ook het sociale gedrag van de TSC muizen was afwijkend. Dit alles wees er op dat voor leerproblemen en autisme de gen mutatie verantwoordelijk is en niet de tubers. De TSC muizen hadden geen epilepsie. In de kliniek echter is epilepsie de grote voorspeller van de ontwikkeling van een kind. De vraag was waarom de muizen eigenlijk geen epilepsie hadden. Zouden dan toch de tubers de epilepsie veroorzaken?

In tubers werd vaak gevonden dat daar een tweede hit, een somatische mutatie was opgetreden. Misschien zijn het dan juist de cellen die de tweede hit hebben gehad die de drivers zijn van de epilepsie. En niet alleen in de tubers, maar ook op andere plaatsen in de hersenen zijn cellen te vinden die een tweede hit hebben gehad, zo bleek uit postmortem onderzoek. De gedachte is nu dat er op meerdere plaatsen in het brein cellen met een tweede hit zijn die de epilepsie veroorzaken. Er is een studie gaande bij eeniige tweelingen met TSC wereldwijd om deze hypothese te onderzoeken. Bij muizen worden geen tweede hits gevonden omdat muizen daarvoor te kort leven.

In het lab zijn bij een muismodel beide TSC genen verwijderd. Een dag of acht later ontstaat dan epileptische activiteit. Er is daarbij dus geen sprake van pathologie (tubers). Dat toont aan dat de mTOR pathway een hele belangrijke driver is voor epilepsie. Maar wat er precies in die acht dagen gebeurt en in welke stappen is daarmee nog niet bekend. Ook kunnen de bestaande anti-epileptica getest worden op deze muizen met epilepsie. Heel veel anti-epileptica bleken geen effect te hebben op de muizen, met uitzondering van Vigabatrine. De muizen hadden wel de heftigste variant van epilepsie. Ook rapamycine is getest. Het bleek zeer effectief tegen epilepsie.

Voor het testen van TSC medicatie is bovenstaand muismodel echter niet geschikt, omdat het niet de TSC pathologie heeft, terwijl echte patiënten die wel hebben. Met behulp van nieuwe muismodellen met mTOR afhankelijke epilepsie kan nu verder onderzoek gedaan worden naar mogelijke nieuwe anti-epileptica.

(Samenvatting STSN)