



Welke rol spelen ontstekingsprocessen in het ontstaan van epilepsie?

# Afwijkend hersennetwerk onder de loep

TEKST: PIETER LOMANS / FOTO'S: UIT DE PRIVÉCOLLECTIES VAN ANGELIKA MÜHLEBNER EN JACKELIEN VAN SCHEPPINGEN

Ontstekingsprocessen in de hersenen kunnen een belangrijke rol spelen in de ontwikkeling van epilepsie. Bijvoorbeeld door de aanleg van de hersenen te verstoren. Angelika Mühlebner en Jackelien van Scheppingen gaan onderzoeken hoe dit werkt, onder andere in de erfelijke aandoening tubereuze sclerose complex (TSC).

Een menselijk lichaam bestaat uit ongeveer 100.000 miljard cellen. Dat is een indrukwekkende hoeveelheid. Helemaal, als je beseft dat dit onvoorstelbare aantal cellen wordt voortgebracht door maar één bevruchte eicel, die deelt en deelt... In dat proces ontstaan onze longen,

onze benen, onze hersenen. Soms gaat er iets mis in dat proces. Bijvoorbeeld doordat in die allereerste cel een genetische mutatie zit, een foutje in het erfelijke materiaal. Dat is bijvoorbeeld het geval bij mensen met het tubereuze sclerose complex (TSC). TSC is een

aandoening die goedaardige gezwellen geeft op allerlei plaatsen in het lichaam, zoals in de nieren en hersenen. Sommige patiënten hebben nauwelijks last van de aandoening, maar bij andere levert het ernstige problemen op. De gezwellen in de hersenen kunnen bijvoorbeeld ernstige epileptische aanvallen veroorzaken. Soms zo ernstig dat – als dat mogelijk is – de gezwellen (tubers) chirurgisch worden verwijderd.

### Overactief afweersysteem

Die verwijderde tubers van patiënten vormen waardevol onderzoeksmateriaal. In een al afgerond Europees project werden vanuit de hele wereld tubers naar de onderzoeksgroep van hoogleraar Eleonora Aronica in het Amsterdam UMC gestuurd. Daar werden ze nauwkeurig onderzocht met een opmerkelijk resultaat. Angelika Mühlebner, een van de onderzoekers van de afdeling Pathologie die daarbij betrokken was: “We zagen dat bepaalde factoren van het aangeboren afweersysteem in die weefsels heel erg actief waren. Zo’n actief afweersysteem duidt op een ontstekingsproces. Kennelijk was in al die tubers een ontstekingsproces actief. Vandaar dat we ons afvroegen, zou dat ontstekingsproces misschien ook een rol spelen in het ontstaan van die tubers?” Dat is een belangrijke vraag. Het is namelijk bekend dat tubereuze sclerose complex een genetische aandoening is, die wordt veroorzaakt door veranderingen in de genen TSC1 en TSC2. Een fout in deze genen verstoort een heel belangrijke communicatieroute in de cel, de mTOR-signaleringsroute.

*Inzicht in de processen die leiden tot epilepsie is vaak het eerste opstapje naar een gerichte behandeling*

Door die verstoorde communicatie wordt het hersennetwerk niet goed aangelegd en ontstaat bij een groot deel van deze patiënten epilepsie. Maar nu in tubers ook steeds weer ontstekingsprocessen worden gevonden, is de kans groot dat ook het afweersysteem een rol speelt in het ontstaan van deze vorm van epilepsie. Het afwijkende

hersennetwerk ontstaat dan niet alleen door genetische fouten, maar ook door een (over)actief afweersysteem.

### Ontstekingsprocessen

Die combinatie van genetische fouten en een overactief afweersysteem vonden de onderzoekers ook terug bij een ander ziektebeeld dat zij onderzoeken, de zogenoemde focale corticale dysplasieën (FCD). Dat zijn afgebakende stukjes weefsel (focaal) in de hersenschors (cortex) die afwijken (dysplasie) en vaak epilepsie geven. “Onder de microscoop lijkt dit hersenweefsel enorm sterk op TSC”, zegt Mühlebner. “Vaak vinden we ook hier weer genetische



foutjes in de belangrijke mTOR-communicatieroute, net als bij TSC. En ook hier zien we een overactief afweersysteem dat zorgt voor ontstekingen. Kennelijk zorgt die combinatie van genetische factoren en ontstekingsprocessen vaker voor het ontstaan van epilepsie in de hersenen. Wij willen graag heel gedetailleerd gaan uitzoeken hoe dat



verkeerd gaat? Mühlebner en Van Scheppingen gaan diverse mogelijkheden gebruiken. Van Scheppingen: “We kunnen beschikken over patiëntmateriaal dat chirurgisch is verwijderd. In het laboratorium kunnen we daaruit hersencellen kweken. Dat biedt optimale omstandigheden om direct levend weefsel te analyseren waarin de epileptische aanvallen ontstaan. Dan kunnen we onderzoek doen

*De kans is groot dat ook het afweersysteem een rol speelt in het ontstaan van deze vorm van epilepsie*

wat anders niet mogelijk is.” Die gegevens uit epilepsiemateriaal kunnen bijvoorbeeld worden vergeleken met hersencellen die worden gekweekt uit specifieke stamcellen (ESC’s). “Uit deze stamcellen kunnen we epilepsievrij weefsel kweken”, zegt Van Scheppingen, “waardoor we de verschillen in beeld kunnen brengen tussen afwijkende en normale hersencellen. Dat geeft ons weer meer informatie over welke factoren cruciale processen in de war sturen.”

precies zit.” Hoe een afwijkend hersennetwerk ontstaat - en daarmee ook de vraag hoe epilepsie ontstaat - is van groot belang voor het epilepsieonderzoek. Vandaar dat het Epilepsiefonds dit onderzoek van Angelika Mühlebner van het Amsterdam UMC (locatie AMC) en Jackelien van Scheppingen van het Nederlands Herseninstituut (NIN) financiert. Inzicht in de processen die leiden tot epilepsie is vaak het eerste opstapje naar een gerichte behandeling.

### Genetische fouten

We keren even terug naar die eerste bevruchte eicel, die maar deelt en deelt, en waar langzaam een mens uit ontstaat. Als fouten in de genen de communicatie in de cellen verstoren, en dus ook de hersencellen, dan ontstaan er problemen. Dan kunnen er bijvoorbeeld tubers ontstaan, die epilepsie geven. Maar voor een compleet beeld moeten we in dat geheel óók nog de versturende invloed meenemen van de ontstekingsprocessen, van het afweersysteem. Dat is makkelijker gezegd dan gedaan. Hoe krijg je daar zicht op, hoe ontdek je wat, waar, wanneer

### Fascinerende vragen

De onderzoekers hebben nog meer mogelijkheden in handen. Sinds enkele jaren beschikken ze over een soort genetisch schartaasje, waarmee heel gericht een of meer genen uit het erfelijk materiaal zijn te knippen. Genen die je ook weer kunt vervangen door andere genen. Mühlebner: “In die ESC’s, die specifieke stamcellen, kunnen we bijvoorbeeld een TSC-gen met een fout stoppen. Dan is in het laboratorium op de voet te volgen wat er gebeurt als die genetisch fout zijn werk doet. Hoe gaan cellen dan met elkaar om, hoe communiceren ze met elkaar? En om het nog ingewikkelder te maken: aan die veranderde cellen kunnen we ook nog ontstekingsfactoren toevoegen. Dan hebben we precies de combinatie die we bij TSC en FCD in ons eerdere onderzoek tegenkwamen. Wat gebeurt er dan? Verandert het ziekteproces daardoor? Zien we dan toch weer andere afwijkingen ontstaan in het netwerk van hersencellen? Het zijn fascinerende vragen, waarop we de antwoorden nu met de steun van het Epilepsiefonds in beeld hopen te brengen.”