

Succesvolle stap onderzoek naar

CADASIL is de naam van een vrij onbekende, erfelijke ziekte met ernstige gevolgen. Bij mensen met de erfelijke aanleg leidt deze ziekte tot herseninfarcten en dementie, meestal rond de middelbare leeftijd. Er is nu geen behandeling voor de ziekte, maar recent is een eerste stap gezet met een nieuwe techniek die daar misschien mogelijkheden voor biedt. ‘Mocht dit lukken, dat kan het een doorbraak betekenen in de toekomstige behandeling van CADASIL.’

Tekst: Kees Vermeer

In Nederland zijn nu meer dan 170 families bekend waarin de ziekte voorkomt. Het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) heeft een unieke poli voor deze families en doet wetenschappelijk onderzoek naar de ziekte. Dr. Saskia Lesnik Oberstein is al vanaf 1998 bij dat onderzoek betrokken. Zij legt uit hoe de ziekte ontstaat: ‘CADASIL wordt veroorzaakt door een verandering, oftewel mutatie in een bepaald gen, het zogeheten NOTCH3-gen. Daardoor maakt dat gen een verkeerd eiwit aan.’ De normale functie van het eiwit is het gezond houden van de wanden van de bloedvaten. Maar het verkeerde eiwit hoopt zich op in de gladde spiercellen van de vaatwand. Dat gebeurt in het hele lichaam, maar vooral in de hersenen. Door de ophoping van het eiwit gaan deze cellen dood. De bloedstroom naar de hersenen wordt dan verstoord en er ontstaan ernstige problemen, zoals dementie of een herseninfarct.

‘Door de ophoping van het eiwit gaan spiercellen dood.’

Afgeplakt

Met financiële steun van de Hersenstichting heeft Saskia recent een studie van twee jaar gedaan. Zij onderzocht een geheel nieuwe, genetische methode die mogelijkheden biedt voor een toekomstige behandeling. Deze techniek heet ‘exon skipping’ en wordt al volop bestudeerd bij kinderen met de erfelijke spierziekte van Duchenne. Het principe van de techniek is dat de DNA-fout als het ware wordt afgeplakt, waardoor die wordt overgeslagen bij het aanmaken van het eiwit. Dat lijkt dan weer op het natuurlijke eiwit. Saskia: ‘Hopelijk wordt het eiwit zodanig “hersteld” dat het zich niet meer ophoopt in de vaatwand en dus geen schade meer aanricht. Mocht dit lukken, dan kan het een doorbraak betekenen in de toekomstige behandeling van CADASIL. De techniek biedt dan mogelijk ook perspectief voor de behandeling van andere erfelijke soorten dementie.’



in CADASIL



foto: Ilco Kemmere

Levend organisme

Maar zo ver is het nog lang niet. In de studie heeft Saskia pas de eerste stap gezet met cellen in het laboratorium: ze heeft met collega's speciale moleculen gemaakt om de DNA-fout af te plakken. Die eerste stap was een succes: 'In de cellen was inderdaad het foutje "overgeslagen" in de voorloper van het eiwit, het RNA. Daaruit blijkt dat het principe van de techniek werkt.' De volgende vraag is of de techniek niet alleen in een laboratoriumschaaltje werkt, maar ook in een levend organisme. En of het herstelde eiwit nog de normale functie kan uitoefenen. 'Dat zal nu worden onderzocht in muizen,' vertelt Saskia. 'We onderzoeken of we het herstelde RNA kunnen terugvinden in de wanden van de bloedvaten. Als dat zo is, zullen we daarna nagaan of we ook een therapeutische werking kunnen vaststellen. In het DNA-gebiedje dat we "afplakken", bevindt zich 60% tot 70% van de mutaties bij CADASIL-patiënten. Theoretisch zouden we dus meer dan de helft van de patiënten hiermee kunnen helpen.'

Grote impuls

CADASIL-patiënten uit heel Nederland komen naar een speciale poli in het Leids UMC. Ook in andere landen wordt onderzoek gedaan naar CADASIL. Saskia zit namens Nederland in een Europees samenwerkingsverband. 'Maar voor zover ik weet zijn wij de enige ter wereld die een genetische methode aan het onderzoeken zijn voor CADASIL.' Saskia is erg blij met de financiële steun van de Hersenstichting. 'Het onderzoek is nog vrij experimenteel en we wisten niet of het zou lukken. Het is fantastisch dat de Hersenstichting dit soort studies subsidieert. Daardoor kunnen we nu de volgende stappen gaan zetten. Het heeft het onderzoek naar CADASIL een grote impuls gegeven.'

www.lumc.nl