

Therapie voor zeldzame ziekten....een stip op de horizon.

Alle zeldzame genetische aandoeningen samen zijn verantwoordelijk voor een groot deel van mensen die ziek zijn. Iedere zeldzame ziekte zelf heeft maar een klein aantal patiënten en heeft ook steeds andere oorzaken. Daarom is het ontwikkelen van medicijnen voor zeldzame aandoeningen commercieel onaantrekkelijk. Er is dus een dringende behoefte aan nieuwe methodes om efficiënter therapie te ontwikkelen voor zeldzame ziektes.

De onderzoeksgroepen van Kees Albers, Bert de Vries en Nael Nadif Kasri, afdeling Genetica van het Radboudumc in Nijmegen zijn samen een dergelijke nieuwe methode aan het ontwikkelen voor patiënten met Koolen-de Vries syndroom (KdVs). Patiënten met KdVs hebben een verstandelijke beperking, lage spierspanning, epilepsie en een karakteristiek gezicht. Het is bekend dat mutaties van het *Kansl1* gen dit syndroom kunnen veroorzaken. *Kansl1* is een gen dat de activiteit van genen in veel verschillende weefsels regelt, waaronder de hersenen. Het is echter nog niet precies bekend welke processen verstoord worden en hoe deze verstoring met medicijnen verholpen kunnen worden.

Onderzoek naar de werking van de hersenen is niet eenvoudig. Het is niet mogelijk om bij patiënten zomaar hersencellen te verwijderen om te onderzoeken. Daarom wordt van huidcellen van patiënten met Koolen-deVriessyndroom via een ingewikkeld proces zogeheten stamcellen gemaakt.

Van stamcellen kan je in principe iedere cel maken, zij zijn het basismodel van al onze lichaamcellen. Van deze stamcellen worden hersencellen gemaakt. Deze hersencellen kunnen buiten het lichaam, in een petrischaal, contact maken met elkaar en informatie uitwisselen. Deze "hersenactiviteit" in het schaalpje kunnen we meten en vergelijken met die van hersencellen van gezonde mensen.

Het nieuwe van de aanpak van de Nijmeegse onderzoekers zit in hoe ze vervolgens potentiële medicijnen gaan zoeken. Naast de elektrische activiteit van de hersencellen van KdVs-patiënten bepalen ze ook de activiteit (expressie) van alle genen. Dit wordt vergeleken met de genexpressie van gezonde mensen en zo wordt bepaald van welke genen de activiteit verstoord is.

Kees en zijn groep gaan met behulp van dit genexpressie profiel op zoek naar mogelijke medicijnen. Er bestaat namelijk sinds kort een grote database van genexpressie profielen voor 27.927 medicijntesten op verschillende celtypes, waaronder hersencellen. Voor ieder van deze 27.927 medicijnen is bepaald hoe de genactiviteit verandert wanneer deze wordt toegevoegd aan cellen uit een bepaald weefsel. Kees en collega's hoeven dus niet meer zelf alle mogelijke medicijnen te gaan testen op de hersencellen in het schaalpje van de KdVs-patiënten. Ze kunnen nu in de database kijken of er medicijnen zijn die precies het tegenovergestelde effect op genexpressie hebben als de *Kansl1* mutatie in de hersencellen van de KdVs-patiënten. Dit scheelt heel veel tijd en geld, omdat er voor een veel kleiner aantal medicijnen uitgebreid onderzocht moet worden of ze daadwerkelijk het schadelijke effect van de genetische mutatie kunnen verminderen.

Het is niet zo dat er morgen (of op korte termijn) een therapie voor Koolen-de Vries syndroom mogelijk is, maar er is een klein begin.

Als deze aanpak succesvol is, dan zouden we veel sneller en goedkoper therapie kunnen ontwikkelen voor zeldzame genetische aandoeningen.