



**Biomarkers moeten vroege herkenning hersenziekte CAA mogelijk maken**

# Een hersenbloeding zonder het te weten

Bijna vijf miljoen euro voor drie onderzoeksprojecten om een bijna onzichtbare hersenziekte beter en vooral vroeger op te sporen. Marcel Verbeek gaat dat doen. Met biomarkers in lichaamsvocht. Omdat een vroegtijdige diagnose van de ziekte CAA op termijn misschien ook een behandeling mogelijk maakt.

Eiwitfragmenten die in menselijke hersenen aan elkaar plakken hebben geen goede naam. Terecht. Bij de ziekte van Alzheimer verstoren aangekoekte eiwitklonters (amyloïd bèta plaques) de werking van de hersencellen. Veel onderzoekers zien een direct verband tussen die plaques en de cognitieve achteruitgang die zo kenmerkend is voor deze groep patiënten.

'Plaques zijn op meer plaatsen in de hersenen te vinden', zegt Marcel Verbeek, molecu-laair onderzoeker en universitair hoofddocent bij de afdeling Neurologie, 'bijvoorbeeld bij een minder bekende aandoening als Cerebrale Amyloïd Angiopathie - kortweg CAA. Net als bij Alzheimer zit het probleem in de hersenen – dus cerebraal. Net als bij Alzheimer gaat het om klonterende eiwitfragmen-

ten - amyloïd. Maar bij CAA wordt er geklonterd op een andere locatie. De plaques ontstaan niet tussen de hersencellen, maar aan de "buitenkant" van de hersenvaten. Langzaam maar zeker sluiten lagen eiwit zo stukjes bloedvat af van de omgeving. Dat leidt vroeg of laat tot serieuze problemen - de angiopathie. Vandaar de naam: Cerebrale Amyloïd Angiopathie, ofwel CAA.'

## **Kleine hersenbloedingen**

CAA is een geniepig, en tot nu toe bijna onzichtbaar proces. Met een MRI-scan zijn die vaatplaques niet zichtbaar te maken. De stapeling gaat ongezien door, totdat stukjes van de hersenvaten door de eiwitverpakking verschrompelen en afsterven, en bloed op die plaatsen eigenlijk alleen nog maar door ►



## **Samenwerking met Leiden**

Marcel Verbeek werkt samen met het LUMC in Leiden. Daar behandelen ze een groep patiënten met de zogeheten Katwijkse ziekte, een erfelijke mutatie in het amyloïd bèta die ervoor zorgt dat ze allemaal CAA hebben. Met de zekerheid dat ze ongeveer vanaf hun vijftigste een hersenbloeding kunnen verwachten, die mogelijk fataal is. En zo niet, dan is één van de daarop volgende bloedingen dat wel. 'Een dramatisch vooruitzicht, maar dit zijn de enige CAA-patiënten die we al kunnen onderzoeken voordat ze symptomen hebben. Dat is ontzettend waardevol om zicht te krijgen op het ziekteproces, op het ontstaan en verloop van de ziekte als die in feite nog onzichtbaar is.'



## Marcel Verbeek

Marcel Verbeek studeerde Scheikundige Technologie in Delft. Ondanks deze atypische vooropleiding promoveerde hij in 1996 op onderzoek aan de mechanismen van het ontstaan van Cerebrale Amyloid Angiopathie (CAA). Marcel vertaalt nieuw verkregen inzichten in de mechanismen van neurologische ziekten, zoals CAA, maar ook van de ziekte van Alzheimer en de ziekte van Parkinson, naar nieuwe biomarkers voor klinische toepassingen. Marcel is getrouwd, heeft 3 studerende kinderen en doet in zijn vrije tijd aan improvisatietheater en mountainbiken.

de holle verpakking stroomt. Op een gegeven moment breekt of barst die eiwitbuis. Dit geeft mini-hersenvloedingen, die wél op een MRI-scan te zien zijn, maar in de regel geen klachten geven. Wanneer een gescheurd bloedvat blijft doorbloeden, stroomt het bloed in het hersenweefsel en veroorzaakt het een bloeditstorting. Dit kan leiden tot neurologische uitvalsverschijnselen, zoals een verlamming van een arm, een scheve mond of niet goed kunnen spreken. Maar dan is het ziekteproces, inclusief de cognitieve achteruitgang, meestal al ver gevorderd.

Marcel Verbeek wil dit ziekteproces, dat ook speelt bij een groot deel van de Alzheimerpatiënten, veel vroeger kunnen vaststellen. Dat doet hij door in lichaamsvloeistoffen, vooral hersenvocht en bloed, naar biomarkers te zoeken. Biomarkers zijn stoffen die in een vroeg stadium verklappen of iemand een ziekte heeft, in dit geval CAA. Liefst al ruim voordat die minibloedingen of grotere bloedingen ontstaan, zodat er - op termijn - ook iets tegen te doen is. Niet alleen een vroegere diagnose, maar ook een therapie. Dat is het ultieme doel. Voor zijn aanpak ontving hij in korte tijd drie subsidies, waardoor het onderzoek in een stroomversnelling is terechtgekomen.

## Biomarkers in beeld

In het ZonMw project BIONIC, dat als eerste werd toegekend en dit voorjaar al is gestart, zoekt Verbeek naar biomarkers in hersenvocht dat via het ruggenmerg wordt afgetapt. 'We hebben er nu ongeveer tien in beeld', zegt hij. 'Het gaat om een aantal chaperonne-eiwitten, enkele proteasen en een aantal ontstekings-eiwitten; stoffen die allemaal vrij specifiek zijn voor CAA. We hebben technieken ontwikkeld om die stoffen in zeer lage

concentraties op te sporen. Dat gaan we doen in een groep patiënten met een hersenvloeding als gevolg van CAA, maar ook bij Alzheimerpatiënten. Een deel van hen heeft geen CAA, een deel wel. Omdat we ook hun cognitief functioneren kennen, gaan we onderzoeken hoe sterk die relaties zijn.' Met een subsidie van het Canadese Weston Brain Institute gaat de onderzoeker met collega's in Göteborg ook naar het amyloïd bèta zelf kijken, het SCALA project: 'Het amyloïd bèta eiwit komt in allerlei varianten voor, een stukje langer aan het begin, iets langer aan het eind. Of juist wat korter aan het eind en wat langer aan het begin; er bestaan echt allerlei varianten van. Wat zien we? Dat enkele specifieke vormen zich ophopen bij de hersenvoedschepen en dat die verschillen van het amyloïd in de plaques die je bij Alzheimer vindt. Op die manier is mogelijk ook het amyloïd bèta zelf als biomarker te gebruiken.'

## Waardevolle ratten

Zeer recent is er nog een subsidie van het Amerikaanse National Institute of Health (NIH) voor het CAFÉ project bijgekomen. Door dit project - een samenwerking met de Universiteit van Rhode Island - kan Verbeek nu ook ratten met CAA voor onderzoek naar Nijmegen halen. 'Het is een waardevol onderzoeksmodel, waarin we alle fases van de ziekte in de hersenen en biomarkers in het hersenvocht op de voet kunnen volgen. Die gegevens koppelen we aan de eventuele cognitieve achteruitgang bij de knaagdieren. Verder zagen we al eerder dat diverse CAA-biomarkers bij mensen en deze ratten goed overeenkomen en in concentratie toenemen bij het verergeren van de aandoening. Daarnaast worden de dierexperimentele gegevens voortdurend vergeleken met patiëntengegevens die Karin Klijn, Floris Schreuder en Edo Richard van de neurovasculaire groep in het Radboudumc verzamelen. Alles is nu opgetuigd om echt grote stappen in het onderzoek naar CAA te gaan zetten.' ■

## ARIA

CAA en Alzheimer zijn allebei ziekten die door amyloïd bèta stapelingen worden veroorzaakt, met als belangrijk verschil dat het amyloïd bèta zich opstapelt op een andere plaats in de hersenen. Voor de behandeling van Alzheimer zijn al veel therapieën gelanceerd, maar voorlopig vooral met negatieve resultaten. Marcel Verbeek: 'Een recente test met het medicijn aducanumab zag er wel hoopvol uit. Het is een antilichaam dat de vastgeplakte eiwitten min of meer loswrikt waardoor ze alsnog kunnen worden opgeruimd. Maar dat leidt helaas bij een behoorlijk aantal patiënten tot een ARIA, een Amyloid Related Imaging Abnormality. Dat is een ernstige bijwerking, waarbij oedeem en hersenvloedingen kunnen optreden, die vooral mensen lijkt te treffen die naast Alzheimer óók CAA hebben.'

Losgewrikt amyloïd dat wordt opgeruimd, is in theorie een veelbelovende behandeling voor mensen in een beginstadium van Alzheimer. 'Maar bij patiënten met Alzheimer die óók CAA hebben, lukt dat opruimen kennelijk niet voldoende. We denken dat het vrijgekomen amyloïd bij deze mensen naar de bloedvaten in de hersenen wordt gesleept om het daar weer op te slaan en vast te plakken, wat leidt tot ARIA. Als dat inderdaad zo is, kunnen we de eenmaal gevonden biomarkers gebruiken om deze patiënten op te sporen. Zo is te voorkomen dat ze een ARIA krijgen. Tegelijkertijd selecteer je zo de patiëntengroep die waarschijnlijk het meeste baat heeft bij een medicijn als aducanumab. Dat kan een mooie en mogelijk al snelle klinische toepassing van ons onderzoek zijn.'