

Door: Diede Broekaart (d.w.broekaart@amc.uva.nl), Jan Gorter, neurobiologie, Eleonora Aronica, neuropathologie, Erwin van Vliet, neurobiologie, Amsterdam UMC, Swammerdam Instituut voor Levenswetenschappen, Universiteit van Amsterdam.

# Herstel van lekkende bloedvaten in de hersenen als nieuwe therapie voor epilepsie?

Lekkage van bloedvaten in de hersenen door ontstekingsreacties en veranderingen van de extracellulaire matrix kunnen bijdragen aan de ontwikkeling en instandhouding van epilepsie. Herstel van bloed-hersenbarrière-lekkage door het remmen van ontstekingsreacties en specifieke eiwitten in de extracellulaire matrix kan daarom een nieuwe therapie zijn voor epilepsie.

## De bloed-hersenbarrière

De bloedvaten in de hersenen bestaan uit een aaneengesloten laag van endotheelcellen die sterk met elkaar verbonden zijn met behulp van *tight junctions* en andere eiwitten. Op deze wijze verzorgt de bloed-hersenbarrière (BHB) een belangrijke beschermende functie. In de directe nabijheid van de endotheelcellen bevinden zich diverse andere cellen, waaronder pericyten, astrocyten en neuronen (Sweeney et al., 2019). Tezamen wordt dit de neurovasculaire unit genoemd (figuur 1). Astrocyten zijn gliacellen met gespecialiseerde uitlopers die zich om de endotheelcellen heen vouwen en hiermee veel vasculaire processen zoals vasoconstrictie, water- en ionhomeostase en transport van en naar de endotheelcellen kunnen reguleren. Ook kunnen ze de neurotransmissie beïnvloeden en spelen ze een belangrijke rol bij ontstekingsreacties. Tussen de endotheelcellen en astrocyten bevinden zich pericyten: cellen die afstammen van de gladde spierweefselcellijn. Pericyten reguleren de capillaire bloedstroom, regelen de opruiming van restanten van cellen en de permeabiliteit van de bloed-hersenbarrière. Ook zijn ze verantwoordelijk voor de stabilisatie en rijping van endotheelcellen. Dit alles wordt bijegehouden door de basale membraan.

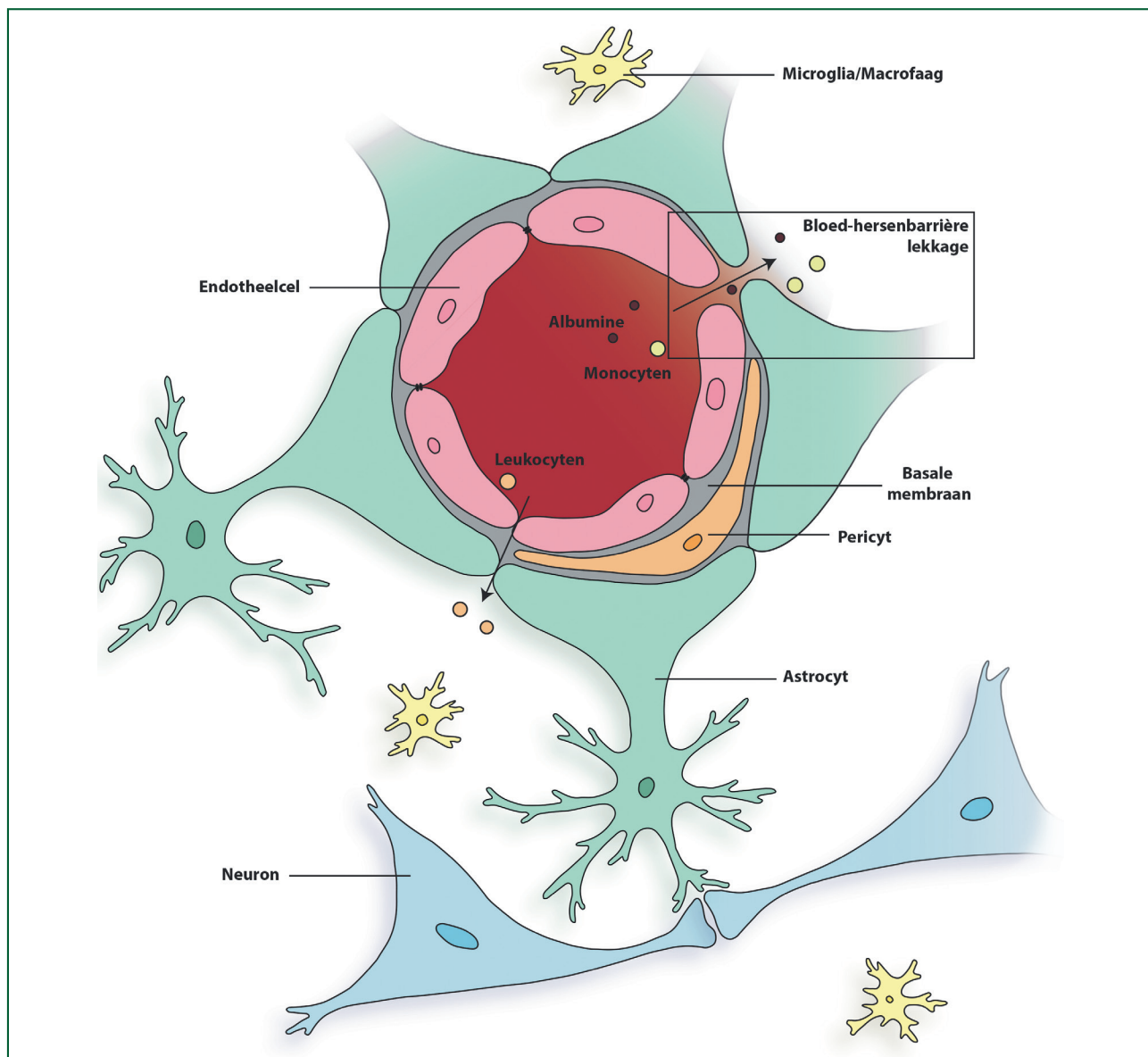
## Ontstekingsreacties

Door de aanwezigheid van de bloed-hersenbarrière worden de hersenen beschouwd als een orgaan met een immuunsysteem dat onafhankelijk functioneert van de rest van het lichaam. Onderzoek in de afgelopen jaren heeft echter aangetoond dat er ook interactie plaatsvindt tussen het immuunsysteem van het centrale en perifere zenuwstelsel. Monocyten en macrofagen vertegenwoordigen samen met microglia het aangeboren immuunsysteem in de hersenen. In de hersenen van mensen met temporaalkwabepilepsie

zijn deze cellen geactiveerd en scheiden net als neuronen en astrocyten diverse pro-inflammatoire factoren uit die de bloed-hersenbarrière kunnen aantasten en neuronen frequenter kunnen laten vuren. Er is een positieve correlatie gevonden tussen het aantal geactiveerde monocyt en macrofagen en de duur van epilepsie (Broekaart et al., 2018). In een diermodel voor temporaalkwabepilepsie is vervolgens aangetoond dat deze cellen chronisch geactiveerd worden na een eerste epileptische aanval (Broekaart et al., 2018). Een interessante bevinding is dat de activatie van deze cellen positief correleert met de duur van de aanval, het aantal spontane aanvallen en de mate van lekkage van de bloed-hersenbarrière. Dit suggereert dat chronische ontstekingsreacties in de hersenen (als gevolg van een eerste insult) kunnen bijdragen aan epilepsie, maar of dit ook werkelijk een causaal verband is zal verder moeten worden onderzocht.

## Veranderingen in de extracellulaire matrix

Naast ontstekingsreacties in de hersenen van mensen met temporaalkwabepilepsie zijn ook veranderingen waargenomen in de extracellulaire matrix. Deze matrix bestaat onder andere uit collageen en laminine en vormt een soort bindweefsel tussen hersencellen dat een belangrijke functie vervult in de regulatie van diverse processen, waaronder het in stand houden van de bloed-hersenbarrière en een goede communicatie tussen hersencellen. Er is onlangs gevonden dat de expressie en activiteit van zogenaamde matrix metalloproteïnases (MMPs) is toegenomen in de hersenen van mensen met temporaalkwabepilepsie (Broekaart et al., *submitted*). MMPs zijn eiwitten met een enzymatische functie die worden geproduceerd door onder andere neuronen, astrocyten en microglia. Ze kunnen onder normale omstandigheden andere eiwitten in de extra-



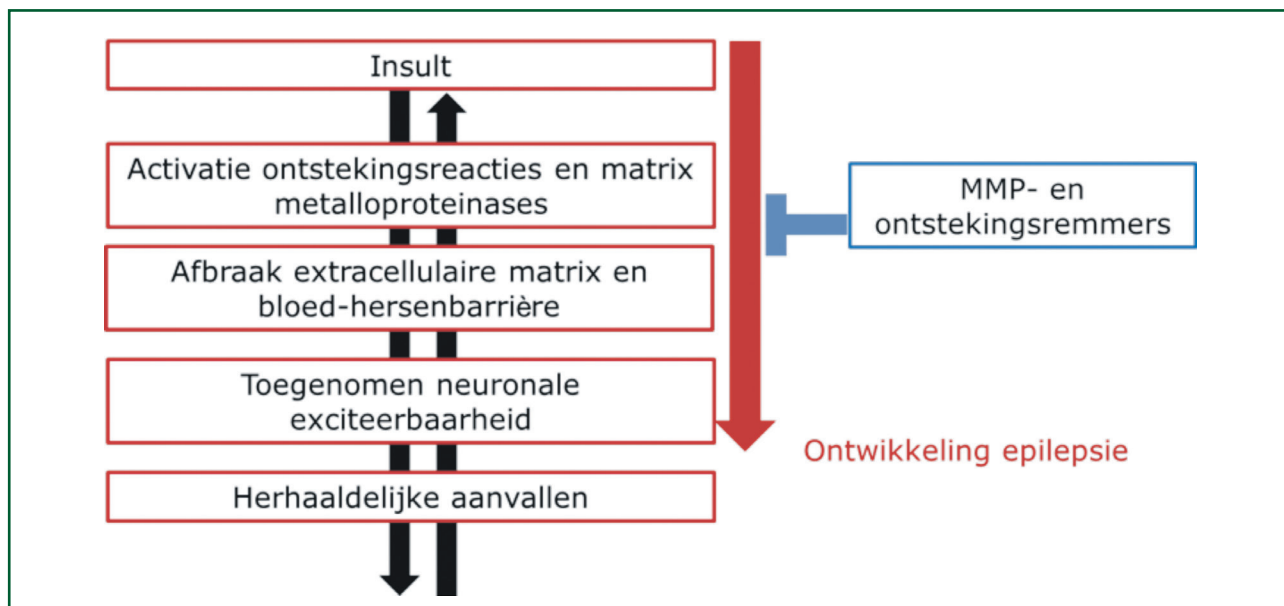
Figuur 1 De BHB wordt primair gevormd door een laag aaneengesloten endotheelcellen en wordt omgeven door pericyten, astrocyten en neuronen. Tezamen wordt dit de neurovasculaire unit genoemd, die belangrijk is voor het normaal functioneren van de hersenen.

cellulaire matrix gecontroleerd afbreken en ervoor zorgen dat hersencellen optimaal functioneren. Overactiviteit van deze eiwitten kan echter nadelige gevolgen hebben: het leidt tot aantasting van de bloed-hersenbarrière, verlaagt de drempel voor epileptische aanvallen en bevordert ontstekingsprocessen. Interessant genoeg zijn ontstekingscellen die door de beschadigde bloed-hersenbarrière de hersenen binnendringen een belangrijke bron van MMPs en zo kan deze cyclus zichzelf versterken. In recent onderzoek is aangetoond dat niet alleen bij temporaalkwabepilepsie maar ook bij het tubereuze sclerose complex, een genetische stoornis waarbij 80% van de mensen epilepsie ontwikkelt, verhoogde expressie van MMPs te zien is die geassocieerd is met verhoogde lekkage van de bloed-hersenbarrière (Broekaart et al., 2019). In verschillende diermodellen voor epilepsie zijn soortgelijke resultaten gevonden. Net als de eerder beschreven bevindingen voor ontstekingsreacties, is in een diermodel voor temporaalkwabepilepsie

gevonden dat ook MMPs blijvend worden geactiveerd na een eerste epileptische aanval (Broekaart et al., *submitted*).

### Herstel van bloedvaten om epilepsie te voorkomen

Het feit dat ontstekingsprocessen en verhoogde activiteit van MMPs in het diermodel optreden vóór de ontwikkeling van spontane aanvallen, biedt een kans om direct na een insult in te grijpen en wellicht de ontwikkeling van epilepsie te voorkomen of te remmen (figuur 2). Preklinische studies hebben inderdaad laten zien dat door het remmen van diverse ontstekings-eiwitten, waaronder interleukine / beta, cyclo-oxygenase-2 en tumor necrose / factor / alpha de ontwikkeling van epilepsie kan worden geremd of zelfs voorkomen (van Vliet et al., 2018). Het remmen van deze eiwitten blijkt het aantal aanvallen bij mensen met moeilijk behandelbare epilepsie te remmen (van Vliet et al., 2018). Dit zijn echter klinische studies in kleine groepen, vaak niet (dubbel-)blind en zonder placebo-



Figuur 2 Na een eerste insult treden activatie van ontstekingsreacties en matrix metalloproteïnases (MMPs) op, die de extracellulaire matrix en de bloed-hersenbarrière kunnen afbreken. Dit leidt tot een toename van de neuronale exciteerbaarheid en uiteindelijk tot herhaaldelijke aanvallen, die op hun beurt ontstekingsreacties en MMPs kunnen activeren, waardoor het epileptogene proces verder wordt versterkt. Ingrijpen in dit proces met behulp van MMP- en/of ontstekingsremmers kan mogelijk een nieuwe therapie zijn om de ontwikkeling van epilepsie te stoppen of te remmen.

groep, dus verder onderzoek is noodzakelijk. Of de ontwikkeling van epilepsie bij mensen kan worden voorkomen met deze remmers moet ook nog onderzocht worden.

Het remmen van MMPs is voor diverse hersenaandoeningen geprobeerd, maar de meeste MMP-remmers worden niet goed opgenomen in de hersenen en/of hebben ernstige bijwerkingen doordat ze niet selectief genoeg zijn. In een recente preklinische studie is in een aantal diermodellen voor temporaalkwabepilepsie een nieuwe, specifieke MMP-remmer getest (Broekaart et al., *submitted*). De remmer verminderde de duur, het aantal en de ernst van elektrisch opgewekte aanvallen en had een sterker effect dan de breedspectrumremmer minocycline. Ook kon het zonder ernstige bijwerkingen de progressie van epilepsie remmen en de met epilepsie geassocieerde cognitieve achteruitgang voorkomen. Momenteel wordt onderzocht of dit positieve effect blijvend is als de behandeling met de remmer wordt gestaakt. Op basis van deze resultaten en het feit dat er geen nadelige effecten zijn waargenomen in diverse diermodellen, wordt de remmer verder ontwikkeld met als uiteindelijk doel een klinische trial te starten.

### Conclusie

Chronische ontstekingsreacties en veranderingen in de extracellulaire matrix door een toename van MMPs hebben een negatieve invloed op de beschermende functie van de bloed-hersenbarrière en kunnen bijdragen aan de ontwikkeling en progressie van epilepsie. Het remmen van ontstekingsreacties en MMPs blijkt in dierstudies acute, maar

ook herhaaldelijke spontane aanvallen als ook epileptogene effectief af te kunnen remmen. Studies waarbij mensen met epilepsie behandeld zijn met ontstekingsremmers laten in een aantal gevallen ook positieve resultaten zien. Verder onderzoek moet uitwijzen wat de effecten van lange termijn behandeling zijn en of deze nieuwe therapieën ook effectief zijn in het voorkomen van epilepsie bij mensen.

### Referenties

- Broekaart DWM, Anink JJ, Baayen JC, Idema S, de Vries HE, Aronica E, Gorter J, van Vliet EA (2018) Activation of the innate immune system is evident throughout epileptogenesis and is associated with blood-brain barrier dysfunction and seizure progression. *Epilepsia* 59(10): 1931-1944.
- Broekaart DWM, van Scheppingen J, Anink JJ, Wierts L, van het Hof B, Jansen FE, Spliet WG, van Rijen, PC, Kamphuis WW, de Vries HE, Aronica E, van Vliet EA (2019) Increased matrix metalloproteinases expression in tuberous sclerosis complex: modulation by microRNA 146a and 147b in vitro. *Neuropath Appl Neurobiol*, early online, DOI: 10.1111/nan.12572.
- Sweeney MD, Zhao Z, Montagne A, Nelson AR, Zlokovic BV (2019) Blood-Brain Barrier: From Physiology to Disease and Back. *Physiol Rev* 99(1): 21-78.
- Van Vliet EA, Aronica E, Vezzani A, Ravizza T (2018) Review: Neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarker candidates in epilepsy: emerging evidence from preclinical and clinical studies. *Neuropathol Appl Neurobiol* 44(1): 91-111.