

De zoektocht naar een biomarker

een objectieve meting van de ziekteprogressie

De ziekte van Parkinson veroorzaakt motorische en niet-motorische klachten. Er bestaat op dit moment nog geen ziekte vertragende behandeling voor mensen met parkinson. Er zijn wel verschillende onderzoeken gaande waarin wordt gekeken of de ziekte door bepaalde medicatie of leefstijlverandering misschien vertraagd kan worden. In deze onderzoeken worden resultaten gemeten met testjes in de spreekkamer. Het nadeel hiervan is dat er zaken zijn die invloed kunnen hebben op hoe iemand met parkinson zo'n testje uitvoert en dus ook op het resultaat ervan. Dit kan ertoe leiden dat een bepaalde behandeling geen ziekte vertragend effect laat zien, terwijl die er misschien wel is.

In een fundamentele studie die wordt gesteund door de Parkinson Vereniging en ParkinsonNL gaan onderzoekers en neurologen in opleiding dr. Sirwan Darweesh (Radboudumc, Parkinson Centrum Nijmegen) en dr. Rick van der Vliet (Erasmus MC, afdeling klinische genetica) samen met hun onderzoeksteams op zoek naar een meetbare biomarker om de ziekteprogressie bij mensen met parkinson te kunnen meten. Een biomarker is een meetbaar stofje waaruit de biologische toestand of conditie van iemand met parkinson kan worden gemeten. In het geval van deze studie is het een stofje in het bloed. Een biomarker is niet alleen van belang om het vertragende effect van therapieën en interventies te meten bij mensen met parkinson. Deze kan misschien ook bruikbaar zijn om de mensen op te sporen die minder dan 60 procent van hun dopamine zijn verloren, die geen klachten of slechts lichte klachten hebben. Mogelijk kan hiermee worden voorkomen dat mensen parkinson ontwikkelen.



Darweesh combineert zijn opleiding tot neuroloog met onderzoek naar de ziekte van Parkinson. Zo is hij onderzoeks-

leider van het PRIME-NL project en een aantal kleinere studies (Lees meer hierover op de website: www.parkinson-vereniging/onderzoeksnieuws). Maar daarnaast ziet hij ook veel mensen met parkinson als behandelaar in de spreekkamer. “Het heeft mij altijd al geboeid om te zien wat parkinson met mensen doet. Je ziet een deel aan de buitenkant, mensen worden trager en ze trillen. Maar je ziet veel ook niet aan de buitenkant. Naarmate ik vorderde in mijn studie en specialisatie realiseerde ik mij steeds sterker wat dit doet met mensen. Zonder andere neurologische aandoeningen te kort te willen doen, vind ik parkinson wel heel erg aangrijpend.” Dit is de reden dat Darweesh al bijna tien jaar onderzoek doet naar parkinson. “En ik hoop dat ik hiermee door kan gaan en zo kan bijdragen aan de vooruitgang.”

Belangrijke rol voor patiëntonderzoekers

Het is een verrijking dat dit plan mede tot stand is gekomen door een samenwerking tussen arts-onderzoekers en patiëntonderzoekers, meent Darweesh. “Patiëntonderzoekers Jan Gouman, Hannie Meijerink en Gijs Gerritse hebben ieder actief meegedacht en meebeslist in de keuze voor een onderwerp. Vervolgens hebben zij ieder ook meegeschreven aan de aanvraag. Dit zou de norm moeten zijn wat mij betreft. Je mist echt een stuk als je het perspectief van mensen die leven met parkinson niet meeneemt.”

De aanleiding van het onderzoek

Het vertrekpunt van deze studie is heel helder, zowel voor de arts-onderzoekers als voor de patiëntonderzoekers. Darweesh: “Als we nu proberen in te schatten hoever de ziekte gevorderd is bij iemand met parkinson hebben we eigenlijk niet de juiste instrumenten voor. Wat ik bijvoorbeeld vaak aan mensen vraag in



de polikliniek is om met de vingers tegen elkaar te tikken. Op basis hiervan moet ik inschatten of de ziekte verder gevorderd is. Die maat is natuurlijk verre van perfect. Als iemand vermoeid is of een keer geen medicijnen heeft ingenomen dan kan het vingertikken een stuk slechter gaan dan op een dag dat iemand goed uitgerust is en wel zijn of haar medicatie heeft ingenomen.”

Er zijn nog veel andere factoren denkbaar die invloed hebben op de beoordeling van de test in de spreekkamer. Ook de persoonlijk conclusie van de behandelaar speelt hierin een rol. “Ik zet dit bewust heel kritisch neer”, aldus Darweesh. “Als behandelaar heb ik nu niets anders, ik vind het belangrijk dat we dit proberen te doorbreken.” In deze studie wordt door de onderzoekers een aanzet gedaan door een hele nieuwe manier te onderzoeken om te bepalen hoever iemand in de ziekte staat. Deze nieuwe manier is een bloedmeting, wat voor iemand met parkinson een relatief kleine belasting is.

“Het bepalen van de fase van de ziekte is belangrijk, omdat we toe willen naar een situatie waarin we de ziekte kunnen vertragen. Op dit moment worden er meerdere studies voorbereid waarin medicijnen worden onderzocht om de ziekte te vertragen. Maar als je geen goede maat hebt om in te schatten hoever de ziekte gevorderd is, dan kun je het effect van de medicijnen niet betrouwbaar beoordelen. Daarom is dit onderzoek broodnodig”, aldus Darweesh.

De verschillende fases van het onderzoek

Het onderzoek kent twee fases: de biomarker ontwikkelingsfase en de testfase die op grote schaal plaatsvindt. Van der Vliet: “Het proces waar wij ons op richten betreft een specifiek hersengebied: de substantia nigra, de zwarte kern. Deze is heel belangrijk bij de ziekte van Parkinson. Zolang dit stukje hersenen afbreekt, zal de ziekte voortgaan en ga je meer symptomen zien. We weten ook dat



Rick van der Vliet kent Darweesh al vanaf het moment dat zij samen startten in het eerste jaar van de

studie geneeskunde. Van der Vliet is gepromoveerd neurowetenschapper en geeft leiding aan verschillende onderzoeksprojecten binnen de afdeling klinische genetica. Ook hij is begonnen aan de opleiding tot neuroloog, maar dan aan het Erasmus MC. Het grote onderzoek dat zij met steun van de Parkinson Vereniging en ParkinsonNL gaan uitvoeren, een samenwerking van Erasmus MC en Radboudumc die beiden hun specifieke expertise inzetten waardoor dit onderzoek mogelijk gemaakt wordt. wordt dan ook door deze twee centra samen uitgevoerd. Hierdoor wordt de specifieke expertise van beide centra worden ingezet. Voor Van der Vliet is deze studie het eerste parkinson-project waarbij hij betrokken is.

“Maar de biomarker die we voor dit project gaan inzetten, is heel breed toepasbaar binnen de neurologie. In Nijmegen is een mooie database met gegevens om onderzoek naar parkinson te doen en zo werd de link gelegd.” Het feit dat de twee onderzoekers elkaar al lang kennen geeft vertrouwen, aldus Sirwan. “Onze titels zijn veranderd in die dertien jaar, maar de onderlinge gesprekken en de manier waarop we over onderzoek nadenken is eigenlijk helemaal niet zoveel veranderd.”

een groot deel van de afbraak al gebeurd is op het moment dat iemand de eerste symptomen krijgt. Vaak is er dan al zestig procent van de zwarte kern weg.” De onderzoekers willen op twee manieren leren van deze biomarker. “We kijken naar de genetische opmaak van dit gebied, dus hoe de cellen in dit gebied anders zijn dan andere cellen. Daarnaast gaan we ook gebruik maken van een nieuwe, zeer

speciale DNA-analysetechniek om in het bloed te kijken naar het uit de zwarte kern afkomstige genetisch materiaal. Dan gaan we kijken of we dit kunnen gebruiken om onderscheid te maken tussen mensen met parkinson en gezonde mensen”, legt de neurowetenschapper uit. “Op die manier hopen we een gerichte biomarker te ontwikkelen die heel gevoelig is voor verschillen tussen gezonde mensen en mensen met parkinson. Als we deze biomarker hebben, dan gaan we deze testen in een grote biobank met bloedmonsters van mensen met parkinson. Dit is de biobank van de Parkinson op Maat studie (www.parkinsonopmaat.nl). Dit betekent dat er geen nieuwe bloedmonsters meer verzameld hoeven te worden.” Deze biobank maakt dat studies als die van Darweesh en Van der Vliet kunnen worden uitgevoerd. Was deze er niet, dan zou er sprake zijn van hoge kosten om deze monsters te verzamelen en veel extra tijd noodzakelijk. Een onhaalbare zaak. “Omdat we gebruik kunnen maken van bestaand materiaal kunnen we met de financiële steun van de ParkinsonNL dit mooie onderzoek doen.”

Van der Vliet twijfelt er niet aan of het lukt om de biomarker te ontwikkelen. Wat hij niet weet is hoe deze zich gedraagt in de groep mensen met parkinson. Darweesh vult aan: “In het Erasmus MC is veel ervaring met vergelijkbare biomarkers in relatie tot andere neurologische aandoeningen. Dit geeft vertrouwen. Als je dit type biomarker kunt isoleren voor mensen met een herseninfarct, waarbij meerdere delen van de hersenen aangedaan kunnen zijn, dan is de kans dat je het voor parkinson kunt aantonen wellicht zelfs groter, omdat het meest aangedane gebied bij parkinson juist zo specifiek is.” Ook buiten de neurologie wordt deze speciale DNA-techniek gebruikt, bijvoorbeeld voor het opsporen van kanker. “Deze techniek is robuust en veelzijdig,



maar de onzekerheid voor ons zit in het feit dat we moeten zien hoeveel we terugvinden bij mensen met parkinson”, aldus Van der Vliet. “Omdat we weten dat er al zestig procent van dit hersengebied verloren is zodra de ziekte zich openbaart.”

Darweesh: “De vraag die we willen beantwoorden, dus of de vordering van de ziekte in kaart kan worden gebracht, is een vraag die wij als arts-onderzoeker hebben maar ook een vraag van de patiënt-onderzoekers. De afgelopen anderhalf jaar hebben Jan, Hannie Gijs en ik samen met een getalenteerde geneeskundestudent die inmiddels promovendus is (Jules Janssen Daalen) regelmatig brainstormsessies gehouden om na te denken over de meest belangrijke vragen waar we tegenaan lopen. Wat zijn de grootste beperkingen in de huidige behandeling? Dit is wat ons betreft een van de topprioriteiten: een objectieve biomarker om te zien waar iemand in de ziekte staat. Het is een groot voordeel dat we connecties hebben met een leidend genetisch lab zoals in het Erasmus MC, waarmee we het project van de grond kunnen krijgen.

De expertise van het Parkinsoncentrum, de data van Parkinson op Maat en de genetische expertise van het Erasmus MC en het perspectief van arts- en patiëntonderzoekers worden zo gecombineerd. Dit is heel bijzonder.”

Vertaalslag naar interventies

Uiteindelijk is dit onderzoeksproject bedoeld om de biomarker te valideren. Als het resultaat positief is, wordt de volgende stap cruciaal. Dit is de vertaalslag naar interventiestudies, dus verder onderzoek naar mogelijke (nieuwe) behandelingen. “Ook hiervoor willen we profiteren van de infrastructuur die er al is, met name hier in het Radboudumc”, aldus Darweesh. “Er starten verschillende medicijn- en leefstijlinterventiestudies. Het toevoegen van een biomarker aan bestaande studies is eenvoudiger te realiseren dan wanneer je vanaf het begin moet starten. De vertaalslag wordt de meest cruciale stap. Als het project succesvol is, dan zijn we niet meer afhankelijk van onzekerheden met betrekking tot de metingen in de spreekkamer. We zijn dan niet meer afhankelijk van de mate van willekeur die we nu hebben.”

De wetenschappers blijven kritisch naar de resultaten kijken. “Als het niet werkt, is dit ook een belangrijke uitkomst. Dan moeten we op zoek naar iets anders. Maar we hebben goede hoop dat het werkt.”

'De biomarker kan de manier waarop we de ziekte monitoren volledig veranderen.'