

Van muis tot mens

Het remmen van darmontsteking in parkinsonmuizen

Het remmen van ontstekingsprocessen in de darmen staat momenteel volop in de belangstelling van parkinsononderzoekers. Er bestaan namelijk sterke aanwijzingen dat een voortdurende, laaggradige ontsteking in onze darmen een rol kan spelen in de ontwikkeling van de ziekte van Parkinson.

Op zich is ontsteking heel natuurlijk. Het is de manier van het lichaam om via ons afweersysteem te communiceren dat er iets mis is. Dat het te hulp moet schieten om schadelijke stoffen te herkennen en uit de weg te ruimen. En als de klus dan geklaard is, verdwijnt de ontsteking weer. Althans, zo gaat dat in gezonde mensen. Maar bij mensen met de ziekte van Parkinson komt het relatief vaak voor dat zo'n ontsteking niet helemaal uitdooft, maar op een laag pitje door blijft sudderen. Met alle gevolgen van dien. Vandaar dat er onderzoeksgroepen over de hele wereld bezig zijn om te kijken hoe ze dit soort ontstekingen mogelijk zouden kunnen remmen.

Sleutelen

In het onderzoek dat subsidie kreeg van de Parkinson Vereniging en ParkinsonNL zoomen onderzoekers in op een van de mogelijke routes: die van het blokkeren van de zogeheten Toll like receptor 4 (TLR4) die zich in de celwand van onze afweercellen bevindt. In de darmen van mensen met parkinson blijken relatief veel bacteriën te leven die zogeheten lipopolysacchariden (LPS) op hun celwand hebben zitten. LPS past op TLR4 als een sleutel in een slot, waarna de deur tot ontstekingen wordt opgezet.

De onderzoeksgroep in Utrecht denkt dat de verhoogde hoeveelheid darmbacteriën die LPS produceert, leidt tot een te hoge

activatie van TLR4 in menselijke cellen. Maar als je die TLR4-receptor nou bezet met een stofje die op de sleutel lijkt maar het slot niet open krijgt, dan rem je zo'n ontsteking juist af. En dan nemen de parkinsonsymptomen af. Althans, dat is de hypothese die ze gaan toetsen.

Groepen muizen

Voordat zo'n hypothese in mensen wordt getest, worden vaak proefdierexperimenten gedaan. In Utrecht gebruiken ze hiervoor parkinsonmuizen. Dat zijn muizen die door het toedienen van het pesticide rotenon parkinsonachtige verschijnselen krijgen. Zo vallen ze bijvoorbeeld van een loopband af en kunnen ze de weg kwijt-raken in een ruimte waar ze eerder wel de weg wisten. Bovendien hebben deze muizen ook problemen in hun darmen. Van de parkinsonmuizen krijgt een deel de TLR4-remmer toegediend – en dat dan weer in verschillende doseringen. Een ander deel krijgt die deze stof niet toegediend. Dan is er nog een groep gezonde muizen die alleen de TLR4-remmer krijgt en dan nog een groep gezonde en onbehandelde muizen. Door de resultaten van de verschillende groepen muizen met elkaar te vergelijken kunnen onderzoekers conclusies trekken over het effect van de behandeling.

Van muis tot mens

Het parkinsonmuizenonderzoek vindt plaats in de groep van Prof. dr. Aletta



Kraneveld, hoogleraar Farmacologie aan de Universiteit Utrecht, onder leiding van assistent professor dr. Paula Perez Pardo en is in de dagelijkse handen van promovendus Joshua Elford.

Het onderzoek is 1 oktober 2021 begonnen en loopt tot 1 oktober 2022. Dan weten we of het remmen van de TLR4-receptor parkinson in muizen kan remmen of vertragen. Maar dan zijn we er natuurlijk nog niet. Als de behandeling effect heeft, hoe maak je dan de vertaalslag van muis naar mens?

Om hier vanaf het begin af aan over mee te denken, zijn aan elk onderzoek dat een subsidie krijgt van de Parkinson Vereniging/



Paula Perez Pardo, Joshua Elford
en Aletta Kraneveld

ParkinsonNL altijd minimaal twee patiëntonderzoekers verbonden. Dat zijn (naasten van) mensen met parkinson die door de Parkinson Vereniging zijn opgeleid om het patiëntperspectief in parkinson-onderzoek te vertegenwoordigen. Zij stellen vragen over de onderzoeksopzet, de relevantie van uitkomsten, dringen aan op laagdrempelige informatie over het onderzoek en sturen aan op een optimale kruisbestuiving tussen onderzoekers en patiënten. Allemaal met als doel dat de resultaten van onderzoek zo snel als mogelijk hun weg vinden naar de mensen voor wie het onderzoek bedoeld is.

Het is bijzonder waardevol om te ervaren dat onze observaties en vragen op prijs

worden gesteld. En zo serieus worden genomen dat we Joshua en Paula hebben gespot op het eerste congres van de DPS waar kruisbestuiving hoog in het vaandel staat. Ook is er een extra bespreking ingelast om mogelijke alternatieve modellen voor het testen van geheugen bij parkinsonmuizen te bespreken die dichterbij de obstakels in het denken liggen die mensen met parkinson zelf ervaren.

Deze manier van kruisbestuiving tussen patiënten en onderzoekers verandert niet alleen het onderzoek, maar vooral ook het beeld dat parkinsononderzoekers en mensen met parkinson van elkaar hebben. En dat zou nog wel eens de grootste winst kunnen zijn.

Van mens tot mens

De Utrechtse onderzoekers hadden nog niet of niet vaak een mens met parkinson gezien en alleen dat al – zien voor wie je het doet – blijkt voor hen verrijkend. Daarnaast stellen patiëntonderzoekers vragen vanuit een heel ander perspectief en belang. Denk dan aan vragen zoals:

- Als de activatie van immuuncellen geremd wordt, lopen de muizen dan geen kans ziek te worden door andere ziekteverwekkers? En hoe zit dat dan straks in mensen?
- Komen de testen die de muizen moeten ondergaan wel voldoende overeen met de dingen waar mensen met parkinson het meeste last van hebben?
- Zien jullie bij muizen ook vooral parkinsonsymptomen aan een kant van het lichaam?
- Heeft het nut om muizen van verschillende leeftijden te onderzoeken?
- Zouden de vele onderzoeklijnen in de immunologie kunnen leiden tot een classificatie van pathologische subtypes van het afweersysteem bij de ziekte van parkinson?
- Er zijn verschillende klinische onderzoeken gericht op het verminderen van ontstekingsprocessen bij parkinson, bijvoorbeeld met drugs die het zogeheten NLRP3-inflammasoom remmen. Hoe zou TLR4-remming dergelijke onderzoeken kunnen aanvullen?
- Zijn jullie lid van de Dutch Parkinson Scientists? (DPS)

Joost van den Braak is patiëntonderzoeker op dit project, samen met Marina Noordegraaf en Leny Rietdijk. Deze studie is mogelijk door steun van de Parkinson Vereniging en ParkinsonNL.