





# EINSTEINMUIZEN

**Kinderen met neurofibromatose hebben onder meer problemen met leren. Er bestaat geen behandeling voor deze aangeboren ziekte. Maar misschien komt daar verandering in. Dankzij extra slimme muizen.**

**D**e aangeboren ziekte neurofibromatose, NF1, vroeger 'de ziekte van Von Recklinghausen' genoemd, treft zo'n één op de drieduizend kinderen. In Nederland leven ongeveer vijfduizend NF1-patiënten (kinderen en volwassenen).

De oorzaak van de aandoening is een defect in het NF1-gen. De helft van de patiënten erft dit defect van z'n vader of moeder, bij de andere helft hebben de ouders geen kenmerken van NF1 en ontstaat het gendefect spontaan.

## Café au lait-vlekken

Kinderen met NF1 hebben een aantal lichamelijke kenmerken, waaronder vrij grote, lichtbruine vlekken op de huid (zogenoemde 'café au lait-vlekken'). Vanaf de puberteit ontwikkelen zich vaak neurofibromen: goedaardige gezwellen in de huid, op de uiteinden van de zenuwbanen. Deze gezwellen kunnen behoorlijk groot worden. De kans bestaat dat ze ooit kwaadaardig worden.

Naast lichamelijke kenmerken hebben veel kinderen met NF1 een leerachterstand. Uit

onderzoek in Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis is gebleken dat voor ongeveer de helft van de kinderen een gewone basisschool niet haalbaar is. "Dat is meer dan we tot nu toe dachten," verklaart dr. Ype Elgersma van de afdeling Neurowetenschappen van Erasmus MC. "We wisten al dat leerproblemen veel voorkomen bij deze kinderen, maar de omvang hebben we onderschat. Ongeveer driekwart van deze kinderen heeft remedial teaching nodig, oftewel extra begeleiding bij het leren."

## Onderzoek in Californië

Onderzoekers proberen al langere tijd te achterhalen hoe een defect NF1-gen kan leiden tot leerproblemen. Dr. Elgersma deed tot vier jaar geleden onderzoek aan de Universiteit van Californië, waar hij muizen bestudeerde met hetzelfde defect in het NF1-gen.

NF1 is een zogeheten tumor-suppressorgen: het onderdrukt het ontstaan van tumoren. Dat doet het door de aanmaak van het Ras-eiwit in de hand te houden. 'Ras' staat voor *Rat Sarcoma* en is een eiwit dat bij veel tumoren een rol speelt. Als NF1 defect is, zal de aanmaak van Ras toenemen.

Om de rol van het Ras-eiwit in de hersenen beter te kunnen bestuderen, werd een muis gemaakt die van nature meer Ras-eiwit in z'n cellen had.

De gedachte was dat zo'n muis leerproblemen zou hebben en model zou kunnen staan voor verder onderzoek daarnaar. De leerproblemen zouden misschien verholpen kunnen worden door de Ras-eiwitten te verminderen, bijvoorbeeld met medicijnen. ▶



## 100% ECHT

- \* De muis op de illustratie is een echte 'Ras-muis', dus een in het lab slim gemaakte muis
- \* De woorden op de illustratie zijn echt geschreven door kinderen met leerproblemen
- \* De structuren op de illustratie zijn echt medisch en komen uit de vakliteratuur

# LEERPROBLEMEN

## NEUROWETENSCHAPPEN

### VERSCHILLEN BINNEN GEZIN

Op het laboratorium van dr. Elgersma zal het onderzoek naar het NF1-gen worden voortgezet. De ziekte heeft namelijk nog een ander verrassend aspect: kinderen met exact hetzelfde gen defect hebben niet dezelfde leerproblemen.

Dr. Elgersma: "Dat zien we bij kinderen met NF1 die uit hetzelfde gezin komen. Het ene kind kan een leerprobleem hebben, terwijl het andere naar de havo gaat. Dit wijst erop dat er nog een ander proces bij betrokken is, dat kennelijk wél goed loopt. En het zegt ook dat er bij NF1-kinderen niet iets fundamenteel fout is. Bij deze kinderen is één van de processen een beetje afwijkend, maar wel te corrigeren. Bij de andere processen zullen andere genen betrokken zijn. Daar zijn we nu naar op zoek."



Dr. Elgersma maakte deze muis in de Verenigde Staten en nam hem mee naar Rotterdam, waar de muis in de wandelingen werd omgedoopt tot 'erasmuis'.

#### Verrassing in petto

Deze Ras-muis had een verrassing in petto: hij bleek juist slimmer dan andere muizen. Alle taken die de onderzoekers hem leerden, pikte hij bijna twee keer sneller op dan zijn gewone soortgenoten. "Dat was erg verrassend," vertelt dr. Elgersma. "Het klopte niet met de gangbare theorie. Mijn Amerikaanse collega's konden het eerst niet geloven, maar ook zij kwamen op hetzelfde resultaat."

Nader onderzoek aan de neuronen (zenuwcellen) van de muis bracht een verklaring voor deze onverwachte uitkomst. Het zenuwstelsel bestaat uit neuronen die een signaal zenden en neuronen die een signaal ontvangen. Signalen worden tussen neuronen overgedragen via een signaalstof (neurotransmitter). Die kunnen een signaal remmen of stimuleren.

Er bleek een verschil tussen de NF1-muizen en de Ras-muizen: bij NF1-muizen bevond het verhoogde Ras-eiwit zich vooral in de remmende neuronen, maar bij de Ras-muizen vooral in de stimulerende neuronen. Dit was een opmerkelijke vinding, verklaart dr. Elgersma. "Want we dachten altijd dat de afgifte van neurotransmitter door de zendende cellen constant was. Nu is voor het eerst gebleken dat dit niet zo is. De afgifte van signaalstof is regelbaar. Er wordt meer neurotransmitter geproduceerd als je iets leert. De signaalstof wordt in de zenuwcel aangemaakt in kleine blaasjes die tegen de celwand aan komen te liggen. Met elektronenmicroscopie is te zien dat bij de extra slimme Ras-muis meer van die stimulerende blaasjes klaarliggen."

Signalen worden bij de slimme muizen dus beter doorgegeven, wat kan verklaren dat ze sneller leren. Over dit onderzoek verscheen eind 2005 een Rotterdams-Amerikaanse publicatie in *The Journal of Neuroscience*.

## Medicijn 'zou geweldig zijn'

Kinderarts drs. Arja de Goede vertelt dat NF1 een heel variabel ziektebeeld kent: "Je kunt niet voorspellen hoe de ziekte bij een patiëntje zal verlopen. Een kind kan alleen huidklachten hebben, maar ook gehandicapt zijn en psychomotorische stoornissen of gedragsproblemen hebben. Door de groei van grote neurofibromen kunnen misvormingen optreden. En in de hersenen kunnen tumoren ontstaan, onder meer op de oogzenuw. Verder zien we orthopedische afwijkingen en groei-stoornissen. Ook hun hormoonhuishouding kan ontregeld zijn. Met bijvoorbeeld als gevolg dat een kind al jong in de puberteit komt. Naast leerproblemen treden spraakstoornissen en motorische problemen op, waardoor een kind bijvoorbeeld nooit zal leren fietsen."

Omdat NF1 nog niet is te genezen, bekijken de specialisten van het NF1-team wat zij verder voor de kinderen en ouders kunnen doen. Zo krijgt een enkel kind hormonale therapie, worden de orthopedische afwijkingen behandeld of worden de ouders in contact gebracht met andere instanties die ervaring hebben met de specifieke problemen van NF1. "Maar," zegt drs. de Goede, "als arts loop je steeds achter de feiten aan. We kunnen de ziekteverschijnselen niet voorkomen."

De recente ontwikkelingen (zie artikel) zorgen voor opwinding in het NF1-team: "Het zou geweldig zijn als we daadwerkelijk iets zouden hebben dat de leerproblemen kan verbeteren," verklaart de kinderarts. "De komende klinische studie gebeurt met zestig kinderen; dertig kinderen krijgen een statine. De andere dertig vormen de controlegroep; zij krijgen een placebo. Eerst kijken we of de behandeling met statine effect heeft. Daarna volgt eventueel een grotere studie."

Maar dat is nog niet het eind van het verhaal. Het idee was immers om Ras te onderdrukken en zo wellicht de leerproblemen te verminderen. Van een aantal bestaande anti-kankermiddelen (chemotherapeutica) is bekend dat ze inderdaad de werking van Ras remmen. "Die kun je niet aanbieden aan een kind met leerproblemen," zegt dr. Elgersma. "Maar als je een NF1-muis zo'n middel geeft, worden zijn hersenen weer helemaal normaal. Dus kennelijk is het proces omkeerbaar en is de ziekte NF1 wel te genezen."

#### Aanmaak cholesterol

De onderzoekers in de Verenigde Staten kwamen op een ander idee, wetende dat Ras een ander molecuul nodig heeft om te functioneren. Dat andere molecuul is farnecyl, een voorloper van cholesterol. Zou het mogelijk zijn om Ras te remmen door de aanmaak van cholesterol te onderdrukken? Voor dat laatste zijn al jarenlang effectieve medicijnen voorhanden, namelijk de statines, die hun nut en veiligheid hebben bewezen.

Dr. Elgersma: "Het leek te mooi om waar te zijn. Maar het bleek dat bij de NF1-muis de afgifte van neurotransmitter normaal werd, dat de hoeveelheid Ras weer normaal was en dat de muis alle taken weer normaal kon leren. De NF1-muis werd met statines op alle niveaus weer een gewone muis. Dat heeft op mij grote indruk gemaakt."

Bovenstaand onderzoek is half november gepubliceerd in *Current Biology* en

de digitale versie van *Nature* wijdde op 8 november 2005 een pagina aan dit belangrijke resultaat. Er gaan nu drie klinische studies van start om het effect van statines op de leerproblemen bij NF1-kinderen te onderzoeken: twee in de VS en één in Nederland. Het Sophia Kinderziekenhuis Fonds en de NF1 Vereniging Nederland financieren de Nederlandse studie.

#### Ervaring met statines

Dr. Elgersma vindt de ontwikkelingen hoopvol: "Statines zijn al twintig jaar op de markt en worden ook al gebruikt door kinderen. Ze kennen geen ernstige bijwerkingen. We willen deze medicijnen drie maanden aan kinderen geven en nagaan of de kinderen minder problemen hebben met leren. Het is voor het eerst dat er voor een leerprobleem een mogelijk geneesmiddel beschikbaar is." ■

#### BEHANDELTEAM

In Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis bestaat sinds 1985 een NF1-team. Meerdere specialisten houden om de twee weken spreekuur om kinderen uit Zuidwest-Nederland te volgen in hun gezondheid en om de ouders te adviseren. De patiëntjes komen gemiddeld één keer per jaar op controle. Het Rotterdams NF1-team heeft inmiddels ruim vierhonderd kinderen met NF1 gezien. Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis heeft daarmee een van de grotere NF1-centra in Nederland in huis.