



Verouderingsproces lijkt rol te spelen bij PAH

Een van de doelstellingen van Stichting Pulmonale Hypertensie is het bevorderen van medisch wetenschappelijk onderzoek naar PH. Vanuit die gedachte doneerde ze afgelopen jaar 25.000 euro aan het team van prof. dr. Rolf Berger in het Beatrix Kinderziekenhuis in het UMCG. Zij doen onder meer onderzoek naar de omkeerbaarheid van longvaatziekte bij kinderen met PAH en een aangeboren hartafwijking. Dr. Berger legt graag uit wat dit betekent.

Als onderzoeker moet je een ‘soort droom’ hebben, zegt prof. dr. Rolf Berger, een droom die je drijft om door te gaan. Wanneer hij ‘zijn droom’ hardop uitspreekt, dan ziet hij voor zich dat PAH-patiënten worden behandeld met een antiverouderingsmedicijn en dat ze daardoor beter worden. Maar – en dat is meteen de disclaimer – als die droom al uitkomt, dan ‘duurt dat sowieso nog heel lang’. Valse hoop is het laatste wat hij wil.

Vroege en late fase

Prof. Berger en zijn team van onderzoekers – ‘zij doen het echte werk, ik mag erover vertellen’ – doen al jaren onderzoek naar kinderen met PAH door een aangeboren hartafwijking. Om te kunnen snappen wat het onderzoek naar de omkeerbaarheid van longvaatziekte inhoudt, legt hij eerst uit wat er bij PAH gebeurt. ‘Bij alle vormen van PAH – of ze nu ontstaan als gevolg van een genafwijking, systemische ziekten, leverziekten of aangeboren hartafwijkingen – zien we hetzelfde gebeuren. Er is namelijk een unieke vorm van longvatremodelering (verandering van het longvat red.), waarbij de spierlaag rond de vaatjes dik wordt én er aan de binnenkant een soort littekenweefsel ontstaat’. Wat PAH door aangeboren hartafwijkingen nu zo ‘interessant’ maakt, is het feit dat dit de enige vorm van PAH is waarbij

het hart en we kunnen dat gat op tijd dichtten – dus voor het littekenweefsel in de longvaten ontstaat – dan verdwijnt de verdikking van de wand en herstelt de PAH zich’.

Op tijd opereren is dus het devies bij deze kinderen. De praktijk is helaas vaak anders. ‘Soms is opereren niet mogelijk of is de PAH al te ver gevorderd om nog te kunnen opereren.’ Maar er is nog iets belangrijkers, zegt hij.

‘Als we snappen wat er gebeurt tussen de vroege en de late fase en als we dat dan kunnen omkeren, dan kunnen we dat misschien ook toepassen op andere vormen van PAH.’ En dan, zegt hij heel voorzichtig, ‘zou PAH te genezen zijn.’



Diermodel

Om te onderzoeken welk mechanisme er speelt in die overgangsfase van vroeg naar laat – van omkeerbare longvatremodelering naar onomkeerbare – hebben onderzoekers Mirjam van Albada en Michael Dickinson een diermodel opgezet. Ze pasten een veel gebruikt ratmodel voor PH aan (het monocrotaline model), door bij deze ratten een verbinding te maken tussen de lichaamsslagader en de lichaamsader. Net als bij de kinderen met een aangeboren hartafwijking, ontwikkelden deze ratten PAH met alleen een dikke spierlaag (de vroege fase). Op het moment dat ook de longdoorstroming toenam, ontstond ook het littekenweefsel waardoor de vaatjes helemaal verstopt raakten (late fase). Vervolgens heeft onderzoeker Diederik van der Feen gekeken wat er gebeurt als de extra bloedstroom en -druk genormaliseerd worden. Omdat het in het ratmodel niet mogelijk is om de aangelegde verbinding tussen slagader en ader weer dicht te maken, werd de zieke

"PAH DOOR AANGEBOREN
HARTAFWIJINGEN IS ENIGE VORM MET
HERKENBARE VROEGE EN LATE FASE"

een vroege en een late fase te herkennen is. Dat wil zeggen, in het begin is er alleen sprake van een verdikking van de wand en pas later ontstaat het littekenweefsel. Zodra beide het geval zijn, is deze PAH net zo progressief als de andere vormen. Maar, zegt Berger, ‘als er sprake is van een gat in



long getransplanteerd naar een gezonde rat. Gebeurde dat in de vroege fase, dan normaliseerden de longvaten, net als bij de kinderen. Gebeurde dat in de late fase, dan verergerde de PAH. In de middenfase keerde de ene helft om naar normaal, terwijl bij de andere helft de PAH juist toenam. 'Ergens in die middenfase gebeurt dus iets waardoor het proces nog twee kanten op kan. Het kan van omkeerbaar naar onomkeerbaar, maar ook juist weer andersom', zegt Berger. En dat 'iets', dat mechanisme, dat ze vonden, noemt hij een 'heel bijzondere bevinding'. Het heeft te maken met het proces van celgroei, legt hij uit. In de beginfase delen cellen zich en worden dode cellen opgeruimd. In de eindfase delen cellen niet meer. Dode cellen worden dan ook niet meer opgeruimd en scheiden juist kwalijke stoffjes uit die voor verdere littekenvorming zorgen. En precies dát proces is nu zo interessant, zegt Berger. 'Dat herkennen we namelijk, dat gebeurt ook bij het ouder worden. Eigenlijk is de overgang van omkeerbaar naar onomkeerbaar dus het proces van jong naar oud en wij hebben dat geïnterpreteerd als een versneld verouderingsproces.'

Verjongingskuur

Nu wordt naar dat verouderingsproces al heel veel onderzoek gedaan. Ook zijn er al antiverouderingsmiddelen op de markt. Prettig voor het team van Berger. 'Wij hebben daarom een eerste pilot kunnen doen waarin we onderzochten of antiverouderingsmiddelen kunnen zorgen voor omkeerbaarheid van die longvatremodelering. De eerste resultaten in ratten zijn veelbelovend. De PAH is nog niet weg, maar we zagen dat het spectaculair beter werd en dat is heel bijzonder. Het is de eerste keer dat het lukt om dit vergevorderde stadium van PAH beter te laten worden in plaats van slechter.' En daarmee is het dus een eerste stap in het verwezenlijken van zijn droom. 'De volgende stap is om in het diersmodel te kijken of we het proces ook daadwerkelijk kunnen omkeren.'

"HET IS DE EERSTE KEER DAT HET LUKT
OM IN EEN DIERMODEL ECHT VOORTGESCHREDEN
PAH BETER TE LATEN WORDEN
IN PLAATS VAN SLECHTER."

Tot zover heeft het vooral betrekking op PAH door een aangeboren hartafwijkingen waarbij een duidelijke vroege en late fase te onderscheiden zijn. 'Bij de meeste PAH-patiënten zonder aangeboren hartafwijking zien we dat onderscheid echter niet, omdat zij altijd pas in de late fase herkend worden. We weten dus niet of ze ook een vroege fase hebben. Wel weten we dat het proces in de eindfase overal hetzelfde

is. Onze aanname – of in ieder geval onze hoop – is nu dat we, als we kunnen aantonen dat zo'n verjongingskuur de longvatremodelering kan omkeren bij PAH door aangeboren hartafwijkingen, dat het dan ook kan bij andere vormen van PAH.'

Onderzoek naar bloedprofiel

Om te kunnen bepalen in welke fase een patiënt zit, gaat het team van Berger kijken of dat in het bloed te meten is. 'We willen graag weten of we de kenmerken van het verouderingsproces ook in het bloedprofiel terug kunnen zien. Als je namelijk op die manier bij kinderen met een aangeboren hartafwijking kunt zien in welke fase ze zitten, dan weet je ook of je kunt opereren of niet. Ben je immers heel vroeg, dan kun je opereren en verdwijnt de PAH. Ben je heel laat, dan kan het niet meer. Die fases kennen we. Maar de middenfase is een groot grijs gebied. Hier moet je nu dus een soort van gok nemen. Ben je dan te laat en opereer je toch, dan vererger je de PAH. Maar doe je niets, dan veroordeel je het kind ook tot PAH.' En, zegt Berger, 'nu fantaseer ik – maar als we het verouderingsproces in het bloedprofiel kunnen zien, dan zou je ook kunnen zien in welke fase de mensen zitten die het BMPR2-gen hebben en nog niet ziek zijn. En als we die dan zouden kunnen behandelen met antiverouderingsmiddelen ...' Dat laatste is nu allemaal nog theorie, zegt hij, 'maar het zóu kunnen.' Een ander deel van het onderzoek, uitgevoerd door Menno Douwes, richt zich op de grotere vaten. 'We hebben het steeds over afwijkingen in de kleine longvaatjes, maar we weten ook dat er veranderingen optreden in de grotere longvaten – de wand wordt stijver. Die grote longslagaders kun je met een echo zien. Menno gaat nu onderzoeken of de stijfheid van die longslagader overeenkomt met de andere processen die we zien. Als die correlatie er blijkt te zijn, dan heb je nog een andere manier om een inschatting te maken van de fase waarin iemand zit.'

Een tijdspad aangeven waarop zijn droom kan uitkomen, kan Berger niet. 'Als je pessimistisch of realistisch bent, dan weet je dat het ontwikkelen van geneesmiddelen een heel lang proces is. Bekijk je het positief dan zie je dat antiverouderingsmiddelen een grote opmars maken, al moet er nog goed gekeken worden naar de bijwerkingen. Maar als nu blijkt dat ze voor omkeerbaarheid van de longvatremodelering kunnen zorgen, kan het sneller gaan. Al hebben we het dan ook nog over jaren.'

Tekst: Anita Harte

