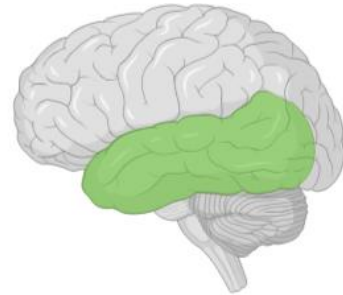


Innovatieve Lichtgevoelige Therapie voor Lokale Epilepsie

Wat is epilepsie?

Epilepsie is een complexe neurologische aandoening die een uitdaging vormt voor de medische wetenschap en het leven beïnvloedt van ongeveer 60 miljoen mensen wereldwijd. Bij epilepsie communiceren hersencellen niet goed met elkaar door een verstoring in hun elektrische activiteit. De aanval kan ontstaan in ofwel verschillende locaties van beide hersenhelften (gegeneraliseerd) ofwel op één specifieke plaats (lokaal). Een voorbeeld van lokale epilepsie is *temporale kwab epilepsie*, waarbij de verstoring plaatsvindt in de temporale kwab.



Huidige behandelingen van epilepsie en hun beperkingen

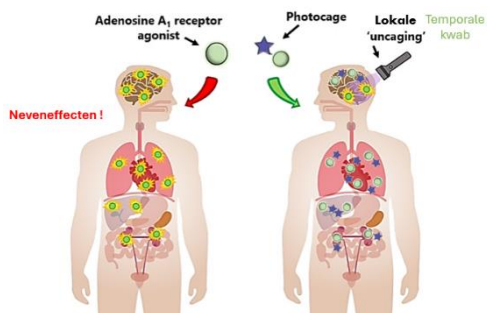
De standaardbehandeling voor epilepsie bestaat uit medicijnen, zogenaamde anti-epileptica. Hoewel deze medicijnen veel patiënten helpen, werkt de behandeling niet voor iedereen. Bij mensen met temporale kwab epilepsie blijkt maar liefst 30% van de patiënten resistent te zijn tegen deze anti-epileptica. Hierdoor is er een dringende behoefte aan alternatieve behandelingen.

Adenosine: de natuurlijke onderdrukker van epileptische aanvallen

In ons onderzoek richtten we ons op *adenosine*, een stof die van nature in het lichaam voorkomt en de overmatige activiteit van hersencellen kan onderdrukken. Tijdens een epileptische aanval stijgt het adenosineniveau in de hersenen, wat helpt de aanval te beëindigen. Adenosine werkt door zich te binden aan specifieke ontvangers op de hersencellen, de zogenaamde *adenosinereceptoren*. Van deze receptoren speelt de *A₁-receptor* de belangrijkste rol in het stoppen van aanvallen.

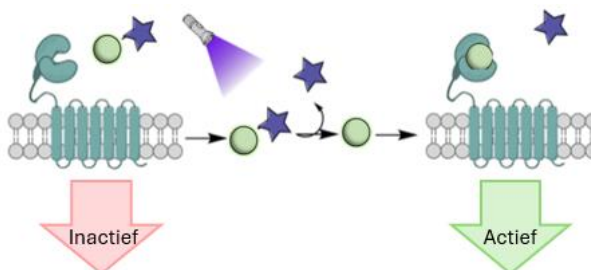
Hoewel adenosine een natuurlijk beschermingsmechanisme biedt, is het moeilijk om deze stof als therapie te gebruiken. Dit komt omdat adenosine zich bindt aan alle adenosinereceptoren in het lichaam, wat ongewenste bijwerkingen kan veroorzaken.

CPA en precisetherapie, een beloftevolle nieuwe therapie?



Om dit probleem te vermijden, onderzochten we een stof genaamd *CPA (N6-cyclopentyladenosine)*. Dit is een chemische variant van adenosine die specifiek bindt aan *A₁-receptoren*. Eerdere studies hebben aangetoond dat CPA effectief is in het stoppen van epileptische aanvallen, maar CPA kan ook bijwerkingen hebben omdat het bindt op alle *A₁-receptoren* verspreid over het hele lichaam. Daarom richtten we ons op een innovatieve oplossing: *fotofarmacologie*.

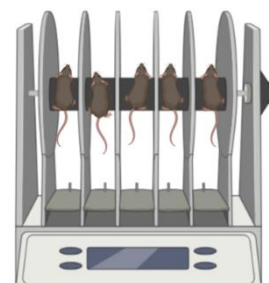
Met fotofarmacologie kunnen we CPA enkel activeren op de plaats waar het nodig is, door gebruik te maken van licht. Er werd een fotoreactieve vorm van CPA ontwikkeld, genaamd *pcCPA* (*photocaged CPA*). Deze methode omvat de binding van CPA aan een fotoreactieve cage, waardoor de stof niet in staat is om zich aan de A₁-receptor te binden. Door pcCPA bloot te stellen aan licht op een specifieke plaats in de hersenen, kan de cage worden losgekoppeld van CPA. Hierdoor wordt de stof actief, waardoor deze zich kan binden aan zijn receptor en zijn beoogde functie kan uitvoeren op de specifieke locatie waar de aanvallen ontstaan.



Experimenteel onderzoek: effectiviteit en veiligheid

Er werden experimenten uitgevoerd met een muismodel voor temporale kwab epilepsie om de effectiviteit van de therapie te testen. De hersenactiviteit en het aantal epileptische aanvallen van de muizen werden gemeten aan de hand van EEG (elektroencefalografie). Na injectie van pcCPA en lokale belichting in de temporale kwab, bleek dat de epileptische aanvallen significant afnamen tijdens de belichting.

Naast de effectiviteit werd ook gekeken naar mogelijke bijwerkingen, zoals sedatie. Dit werd getest bij gezonde muizen, waarbij de motoriek werd gemeten aan de hand van de rotarod. Dit is een draaiend rad waarop muizen moeten balanceren. Hoe langer ze op het rad blijven, hoe minder ze gesedeerd zijn. De resultaten toonden aan dat muizen die behandeld werden met pcCPA en licht veel minder last hadden van sedatie dan muizen die gewone CPA kregen. Dit bevestigt dat onze therapie niet alleen effectief is, maar ook veiliger.



Wat kan u hiervan onthouden?

Lokale activering van pcCPA met licht:

- Veelbelovende therapie voor patiënten met drug-resistente lokale epilepsie
- Effectief onderdrukken van epileptische aanvallen zonder de bijwerkingen van CPA
- Nood aan verder onderzoek

Bronnen:

E. Beghi (2020)
M. J. Lohse et al. (1988)
E. Craey et al. (2022)