

NEUROLOOG TANZI BESTRIJD 'VUUR' IN DE HERSENEN

# 'Binnen vijf jaar middel tegen plaques'

Harvard-hoogleraar Rudy Tanzi denkt dat de eerste werkzame medicijnen tegen de ziekte van Alzheimer niet lang meer uitblijven. Maar het wordt nog een hele toer ze op de markt te krijgen. Ondertussen inspireert gezondheidsgoeroe Deepak Chopra de reductionist Tanzi tot holisme.

**V**ijftien jaar geleden voorspelde Rudy Tanzi dat we binnen een half tot een heel decennium een werkend medicijn tegen de ziekte van Alzheimer zouden hebben. Maar tot dusver mislukten alle trials. Ruim een week geleden was de befaamde en veelgeciteerde Amerikaanse alzheimeronderzoeker in Amsterdam, als een van de hoofdgasten op een congres over alzheimer. Alle reden om hem te vragen wat er misging.

In een stil hoekje in de lounge van het hotel waar hij logeert, doet hij opmerkelijk luchtig over zijn on vervulde profetie: 'Sommige trials faalden omdat de medicijnen niet krachtig genoeg waren, omdat ze de bloed-hersenbarrière niet passeerden, of omdat ze toxisch waren. Maar

het belangrijkste is dat ik vijftien jaar geleden nog niet wist dat de bèta-amyloïdplaques al vijftien tot twintig jaar voordat de eerste symptomen van alzheimer zich voordoen beginnen te accumuleren in het brein. Als een patiënt eenmaal 'full-blown' alzheimer heeft, neemt de hoeveelheid amyloïd zelfs niet eens meer toe, maar wordt stabiel, en wordt soms zelfs minder. Mogelijk gaven we dus het goede medicijn op het foute moment.'

### Celcultuur

Maar er is hoop, als we Tanzi mogen geloven. Eind vorig jaar publiceerden hij en zijn medewerkers een baanbrekend artikel in Nature waarin ze beschreven hoe ze menselijke stamcellen hadden laten uitgroeien tot neuronen en in die celcultuur mutaties hadden aangebracht in de 'alzheimergenen' APP (het amyloïd-bèta-precursor-proteïne) en het preseniline-1-gen (PSEN1). Zo bleken ze in staat in dat 'model' daadwerkelijk de vorming van bèta-amyloïdplaques op gang te brengen. En de plaques bleken op hun beurt de noodzakelijke en voldoende voorwaarden te zijn om tangles van het tau-proteïne te vormen – beide zoals bekend kenmer-

kend voor het ziekteproces van alzheimer. De New York Times had het over 'alzheimer in een schaalpje'. Tanzi en zijn groep toonden aan dat een bepaald enzym (GSK 3b) daarbij als schakelaar fungeert. 'Als je die schakelaar uitzet, dan kun je nog zoveel amyloïdplaques hebben – tangles zullen niet ontstaan.'

### Vuur

Het gaat om een belangrijke doorbraak, want over deze gang van zaken bestond grote onzekerheid, aldus Tanzi. 'Jarenlang dachten we dat amyloïd accumuleert en dat er vervolgens van alles misgaat: inflammatie, neuronen raken beschadigd, moleculaire stress – waardoor neuronen het loodje leggen en tangles vormen. Je moest in dat beeld de tangles dus zien als een marker voor neuronen die zelfmoord plegen. Dat is onjuist. De pathologie van alzheimer kent drie fasen: de neerslag van amyloïd is de lucifer waarmee het vuur wordt aangestoken, de tangles zijn het vuur dat zich verspreidt door het brein en dan volgt een ontstekingsproces dat het vuur aanwakert. Als alzheimer eenmaal een feit is, dan veroorzaakt die inflammatie nog de meeste schade. Microglia cellen gaan cytokinen en vrije radicalen produceren omdat ze "denken" dat er een infectie is vanwege al die dode neuronen. Het gevolg: nog meer dode neuronen.' Hoe belangrijk inflammatie is, stelde Tanzi vast toen hij post mortem de hersenen onderzocht van een dertigtal 80-plussers die cognitief goed hadden

'Mogelijk gaven we het goede medicijn op het foute moment'

A close-up portrait of Rudolph Tanzi, a man with dark, wavy hair and a slight smile, wearing a blue and white checkered shirt. The background is a soft, out-of-focus grey.

## ‘Alzheimer- genen spelen een rol in het immuunsysteem’

### RUDOLPH TANZI

Rudolph Tanzi (1958) is hoogleraar neurologie aan de Harvard Universiteit, directeur van de Genetics and Aging Research Unit van het Massachusetts General Hospital en hoofd van het Alzheimer's Genome Project. Hij was in 1986 mede-ontdekker van het eerste alzheimergen, het amyloïd- $\beta$ -precursor proteïne-gen (APP), en ontdekte in 1995 twee andere alzheimergenen, de preseniline-1- en -2 -genen. Tanzi is ook een gepassioneerd musicus. Hij componeert

songs, speelt piano, keyboard en orgel, en werkte onder andere mee aan het laatste album van de hardrock groep Aerosmith. Met één van de bandleden, Joe Perry, werkt hij aan een cd.

Tanzi was adviseur voor de speelfilm *Still Alice* over vroege alzheimer, waarvoor actrice Julianne Moore een Oscar kreeg. Met gezondheidsgoeroe Deepak Chopra schreef hij het boek *Superbrein*.

gefunctioneerd, maar bij wie hij hoeveel-heden plaques en tangles constateerde 'op alzheimer-niveau'. Tanzi: 'Wat hadden deze patiënten gemeen? Geen ontsteking! Ze bleken mutaties in genen te hebben die ontstekingen blokkeren. Het CD33-gen dat wij hebben ontdekt, is daar een voorbeeld van: als je microgliacellen wilt blokkeren om inflammatoir te worden dan moet je dat gen uitschakelen.'

## Medicijnen testen

De celcultuur die Tanzi heeft gemaakt is niet alleen geschikt om de pathogenese van alzheimer op te helderen, maar ook om potentiële medicijnen te testen. Hij wil de komende tijd alvast 1500 geneesmiddelen uit het Amerikaanse farmaceutische arsenaal uitproberen. Dat doet hij niet alleen: 'Het systeem is beschikbaar voor iedereen die ermee wil werken.'

Hij is zo vermetel opnieuw een voorspelling te doen: 'Ik vermoed dat we binnen vijf jaar medicatie hebben die plaques verwijdert.' Zelf heeft Tanzi via zijn bedrijf Prana Biotechnology alvast twee middelen in onderzoek.

Op den duur zal een cocktail van middelen die zowel de aanmaak van amyloïd stopt, de vorming van tangles voorkomt als de ontsteking tegengaat het meest ideaal zijn, zegt hij. Toch beseft de optimist Tanzi dat het geen gelopen race is. In de eerste plaats omdat je vroegtijdig moet interveniëren. 'Mensen zullen rond hun 40-ste levensjaar gescreend moeten worden op amyloïdvorming in de hersenen. Als je in de hogere regionen zit, dan kom je in aanmerking voor beschermende medicatie. Die zul je dan tientallen jaren moeten slikken. De analogie met cholesterol, statines en het voorkomen van cardiovasculaire ziekten gaat helemaal op.'

Tweede punt: om zo'n medicijn of een cocktail toegelaten te krijgen is een zeer langdurige en peperdure preventietrial nodig, weet Tanzi. Retorisch: 'Wie gaat dat betalen? Wie garandeert de farmaceut dat hij gezien de lange duur van de trial zijn patent nog heeft? Dat is een groot probleem.'

## 'Genetica en lifestyle bepalen samen hoe lang je vrij kunt blijven van de ziekte'

### Waarom maken de hersenen überhaupt amyloïdplaques aan?

Tanzi: 'We weten nu dat amyloïd een zeer antimicrobieel peptide is. Ook hier zie je een analogie met cholesterol, dat immers ook belangrijke functies vervult. De bulk van de nieuwe door ons ontdekte alzheimergenen speelt een rol in het immuunsysteem; dat wijst erop dat alzheimer een immunogenetische ziekte is. Dit is wat er mogelijk gebeurt: er doet zich een laaggradige, subklinische infectie voor – veroorzaakt door herpes, chlamydia, candida, of iets anders – en dat triggert de aanmaak van het antimicrobiële bèta-amyloïd. De vraag is dus welke microben door de bloedhersenbarrière breken en zo de vorming van het amyloïd op gang brengen. Ik verwacht dat we de komende jaren veel onderzoek op dit terrein zullen zien.'

### Neuroloog Peter Whitehouse noemde alzheimer een mythe in Medisch Contact. Het is niets anders dan veroudering, stelt hij.

Tanzi schiet in de lach: 'Wat is dat niet? Ouder worden is accumulatie van ziekte. Als je lang genoeg leeft krijg je diabetes, kanker, noem maar op. Ik zie het zo: vroege vormen van alzheimer treden op bij mensen die gemuteerde presenilinegenen hebben geërfd. Die komen volledig tot expressie rond hun 60ste levensjaar. Maar toen de levensverwachting aan het eind van de negentiende eeuw 50 jaar was, waren deze genen risicofactoren. Het ApoeE-4-gen geldt nu als een beken-

de risicofactor voor alzheimer, maar als we 120 worden komt die mogelijk bij alle dragers tot expressie. Het gaat erom hoe genetica en lifestyle samen bepalen hoe lang je vrij kunt blijven van de ziekte.'

### Over lifestyle gesproken: wat kunnen we preventief doen?

'Er is geen enkele levensstijl die garandeert dat je de ziekte niet zult krijgen. Maar wat helpt is: beweging – dat induceert neurogenese, met name in de hippocampus waar je geheugenfuncties zijn gelokaliseerd –, voldoende diepe, slow-wave slaap – dat verwijdert amyloïd –, sociaal actief blijven, nieuwe dingen leren, en een mediterraan, misschien vegetarisch dieet' (zie ook *kader*). Lachend voegt hij daaraan toe: 'In de dierenwereld zie je alzheimerachtige beelden uitsluitend bij carnivoren; herbivoren krijgen het niet. Ik ben vegetariër.'

### U bent mede-oprichter van het 'Self-Directed Biological Transformation Initiative'. U wilt – citeert – 'onderzoeken hoe ayurvedische praktijken kunnen bijdragen aan een lifestyle waarin lichaam, geest en omgeving in balans zijn'.

'Ja, we onderzoeken dat in een trial, waarbij we kijken naar moleculair-biologische, metabole en psychologische uitkomstmaten, en naar bijvoorbeeld ontstekingsmarkers en alzheimermarkers.' Grondslag, legt Tanzi uit, is het idee dat mensen zichzelf meer dan ze vermoeden in biologische zin kunnen veranderen. Niet alleen zijn de hersenen plastisch – ze kunnen nieuwe neuronen en verbindingen vormen – maar ook onze erfelijke eigenschappen zijn veranderbaar, meent Tanzi. 'Sorry Darwin, maar transgenerationale overdracht van verworven eigenschappen is niet langer "woo, woo". Dat heet epigenetica. Er is een bekend experiment waarin muizen angstig werden gemaakt – ze kregen een shock – zodra ze kersen roken. Hun nakomelingen bleken vervolgens ook bang als ze kersen-geur opsnoeven; het aangeleerde gedrag had langs genetische weg een olfactorische receptor veranderd. Kortom: genetische mutaties zijn niet of niet alleen maar

## TRANSPIRATIE

Onderzoek doen is 99 procent transpiratie en 1 procent inspiratie. Dat zei mijn begeleider na de zoveelste tegenslag. Ik deed klinisch onderzoek naar een transdermaal medicijn. Dat is toch veel spannender dan eindeloos naar een suffe database staren?

Ik heb het geweten. Vier maanden later kwam eindelijk de toestemming van de toetsingscommissie. Ik had toen geen tijd om het daadwerkelijke onderzoek uit te voeren. Gelukkig had ik inspiratie genoeg om snel van start te gaan. Maar 1 procent inspiratie? Wat een onzin, dacht ik.

Al snel bleek mijn medicijn de lijm van de pleister op te lossen. Klein detail, het middel inactieveert onder invloed van licht en erger nog, het stinkt. En heviger dan u zich kunt voorstellen. Het resultaat? Een pavlovreactie bij de verpleging als ik eraan kwam met mijn onderzoeksbox. Maar, helaas, geen aantoonbaar klinisch effect.

Ik was voor een paar jaar genezen van onderzoeksambities, tot er recentelijk weer iets ging kriebelen. Ik hoefde niet lang na te denken over de vorm. Doe mij maar een suffe database!

Excel stinkt niet en Excel functioneert prima in daglicht. Veel meer eisen had ik eigenlijk niet. Mijn zwangerschapsverlof besteedde ik dus aan het invoeren van gegevens. Leuker dan een bezoekje aan Prénatal. Ik werd al enthousiast als ik dacht aan de informatie die ik er ooit uit zou kunnen halen. Maar 1 procent inspiratie? Onzin!

En toen werd vanochtend het scherm zwart. Apple bleek net zo onbetrouwbaar als de lijm van pleisters.

Ooit zal ik wel weer opnieuw beginnen. Eerst moet die ene procent weer aangroeien. Vooralsnog is Prénatal hier de enige winnaar.

**Eva Vogel**  
aios interne geneeskunde

random. Daarover gaat het nieuwe boek dat ik met mijn vriend Deepak Chopra ga schrijven: *Super Genes*.'

### **Samen met meneer Chopra schreef u eerder *Super Brain*...**

Tanzi onderbreekt de vraag enigszins geprikkeld: 'Doctor Chopra is een medicus met een encyclopedische kennis van geneeskunde, ook van oude en van alternatieve geneeswijzen.'

Tanzi voelt aan waar het heen gaat: niet iedereen vindt het een voor de hand liggende samenwerking, die tussen de topwetenschapper Rudy Tanzi en de gezondheidsprofeet Deepak Chopra, in dit blad ooit omschreven als pseudo-wetenschapper en als propagandist van een 'Harry Potter-achtig amalgaam van ayurveda, yoga, qigong, new age, kabballa, homeopathie, aromatherapie, transcendent meditatie, intelligent design en frasen ontleend aan tekstboeken over kwantumfysica en relativiteitstheorie'. De kritiek raakt Tanzi niet: 'Ik werk reductionistisch, Deepak is een holistisch denker.' En dat laatste ziet Tanzi als een noodzakelijke aanvulling op zijn eigen

werk en is bovendien in overeenstemming met het belang van systeembio-logie: 'Een belangrijke tak van wetenschap waarin we denken in termen van netwerken en systemen, zoals gen-gen-interacties.'

Tanzi bedrijft naar eigen zeggen wetenschap met een 'open geest': 'Tegen mijn studenten zeg ik altijd dat ze niet bang moeten zijn om ad absurdum te associëren. Als je vervolgens een gek idee krijgt, houd het dan voor jezelf – zeker op Harvard –, ga het lab in en probeer te bewijzen dat het niet juist is.'

***Maar is dat niet precies het punt? U zoekt empirisch bewijs. Chopra weet bij voorbaat al zeker dat die ayurvedische levensstijl heilzaam is, bijvoorbeeld ter preventie van alzheimer.***

Tanzi slaakt een zachte zucht en valt voor het eerst even stil. Dan: 'Kijk, Chopra is een geprofileerd schrijver. Hij weet hoe hij met zijn publiek moet omgaan. Hoe hij dat doet, is niet mijn zaak. Mij gaat het om nieuwe, toetsbare ideeën. Hij wees me er bijvoorbeeld op dat de wortels van de Ashwagandhaplant in Zuid-India al duizenden jaren worden gekauwd om seniliteit tegen te gaan. Ik ben altijd een *what-if-guy* geweest. Dus vraag ik: wat als het werkt? Wij hebben het getest in onze celcultuur, en inderdaad, het spul blijkt amyloïd op te ruimen.'

***Bent u door dat vrije associëren vaak op een wetenschappelijk doodlopende weg beland?*** Beslist: 'Nee, eerlijk gezegd heb ik juist door deze manier van wetenschap bedrijven zelden ongelijk gekregen.' ■

### **web**

Eerdere MC-artikelen over dit onderwerp, de video De pathogenese van Alzheimer in beeld en een video van de song An anthem for Alzheimers disease waar Tanzi aan meeschreef, vindt u onder dit artikel op [medischcontact.nl/artikelen](http://medischcontact.nl/artikelen).

## **PREVENTIE**

Een inmiddels veelbesproken Fins onderzoek, de Fingers-studie, is op 11 maart online verschenen in The Lancet. Het gaat om de eerste resultaten van de eerste preventiestudie bij dementie. Zeshonderd ouderen bewogen meer, kregen betere voeding en cognitieve training, en risicofactoren voor hart- en vaatziekten werden bij hen goed in de gaten gehouden. Ze bleken het na twee jaar op een aantal psychische functies beter te doen dan de controlegroep, ofschoon juist de geheugenprestaties nauwelijks verschillen vertoonden. Het cohort wordt de komende jaren verder gevolgd.